

Analiza Kliniczna

Fluenz Tetra[®] (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci

w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykonawca

[REDACTED]

Autorzy

[REDACTED]

Konflikt interesów

[REDACTED]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 11 marca 2019 r.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Spis treści

Wykaz skrótów.....	9
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	35
1 Cel opracowania.....	36
2 Metodyka	36
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	36
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	37
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	37
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	41
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	44
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	44
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	44
2.2 Ocena bezpieczeństwa	45
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	45
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	45
2.5 Analiza statystyczna.....	46
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	48
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	67
5 QLAIV vs TLAIV – badania z randomizacją	70
5.1 Opis metodyki włączonych badań	70
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	75
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	75
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	76
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	77
5.4 Skuteczność kliniczna.....	78
5.4.1 Ocena średniego miana przeciwciał	78
5.4.2 Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi	79
5.4.3 Odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 (seroprotekcja).....	81
5.5 Bezpieczeństwo	81

6	TLAIV vs PBO – badania z randomizacją	85
6.1	Opis metodyki włączonych badań	85
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	101
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	101
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	105
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	111
6.4	Skuteczność kliniczna.....	115
6.4.1	Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie	115
6.4.2	Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego	132
6.4.2.1	Ogółem	133
6.4.2.2	Przebiegające z gorączką	136
6.4.2.3	Związane z gripą.....	141
6.4.3	Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych	147
6.4.4	Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych	148
6.5	Bezpieczeństwo	152
6.5.1	Wyniki metaanaliz	152
6.5.2	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 1998</i>	193
6.5.2.1	Zużycie leków.....	198
6.5.3	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bergen 2004</i>	199
6.5.4	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Breiman 2009</i>	200
6.5.4.1	Przypadki reakcji na szczepienie	201
6.5.4.2	Pozostałe AEs.....	203
6.5.4.3	SAEs	203
6.5.5	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bracco 2009</i>	204
6.5.5.1	Przypadki reakcji na szczepienie	204
6.5.5.2	Jakiegokolwiek AEs	208
6.5.5.3	AEs występujące u $\geq 1\%$ pacjentów	210
6.5.5.4	SAEs	214
6.5.5.5	Zgony	216
6.5.6	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Tam 2007</i>	216

6.5.6.1	Przypadki reakcji na szczepienie	217
6.5.6.2	Zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 11 dni od szczepienia	220
6.5.6.3	SAEs	221
6.5.6.4	Przerwanie leczenia z powodu AEs	221
6.5.6.5	Zgony	221
6.5.7	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006</i>	221
6.5.7.1	Przypadki reakcji na szczepienie	222
6.5.7.2	Zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 11 dni od szczepienia	225
6.5.7.3	Choroby dolnych dróg oddechowych zgłaszane jako AEs lub SAEs	226
6.5.7.4	SAEs	226
6.5.7.5	Przerwanie leczenia z powodu AEs	227
6.5.7.6	Zgony	227
6.5.8	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006a</i>	227
6.5.8.1	Przypadki reakcji na szczepienie	228
6.5.8.2	Klinicznie istotne AEs	229
6.5.8.3	SAEs	229
6.5.8.4	Przerwanie leczenia z powodu AEs	230
6.5.9	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Zangwill 2001</i>	230
7	TLAIV vs TIV – badania z randomizacją	233
7.1	Opis metodyki włączonych badań	233
7.2	Charakterystyka włączonej populacji	240
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	240
7.2.2	Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	245
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	246
7.4	Skuteczność kliniczna	248
7.4.1	Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie	248
7.4.2	Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego	254
7.4.1	Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych	257
7.4.2	Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych	258
7.5	Bezpieczeństwo	259

7.5.1	Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz	259
7.5.1.1	Przypadki reakcji na szczepienie	261
7.5.1.2	SAEs	271
7.5.2	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Ashkenazi 2006</i>	273
7.5.2.1	Przypadki reakcji na szczepienie u >1% pacjentów w ciągu 11 dni od szczepienia	273
7.5.2.2	AEs prowadzące do przerwania leczenia	277
7.5.2.3	Przypadki świszczącego oddechu	277
7.5.2.4	SAEs	278
7.5.2.5	Zgony	279
7.5.3	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i>	279
7.5.3.1	Przypadki reaktogenności.....	279
7.5.3.2	Przypadki świszczącego oddechu	283
7.5.3.3	Hospitalizacje.....	287
7.5.3.4	SAEs	290
7.5.3.5	Zgony	291
7.5.3.6	Nowe rozpoznania chorób przewlekłych	291
7.5.4	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Ilyushina 2015</i>	291
7.5.4.1	Przypadki reaktogenności.....	291
8	QLAIV – badania bez randomizacji	293
8.1	Badania oceniające bezpieczeństwo szczepionki – populacja dzieci w wieku zgodnym z założeniami raportu.....	293
8.1.1	Opis metodyki włączonych badań	293
8.1.2	Charakterystyka włączonej populacji	298
8.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	298
8.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	300
8.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	304
8.1.4	Bezpieczeństwo.....	305
8.1.4.1	Badanie Baxter 2017.....	305
8.1.4.2	Badanie Mallory 2018.....	306
8.1.4.3	Badanie McNaughton 2016.....	307
8.1.4.4	Badanie Stockwell 2017.....	309

8.2	Badania oceniające bezpieczeństwo szczepionki – dzieci w wieku 2-17 lat.....	310
8.2.1	Opis metodyki włączonych badań.....	310
8.2.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	316
8.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	316
8.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	318
8.2.2.2.1	Badanie <i>Caspard 2018</i>	318
8.2.2.2.2	Badanie <i>Stockwell 2017a</i>	319
8.2.2.2.3	Badanie <i>Haber 2015</i>	321
8.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	322
8.2.4	Bezpieczeństwo.....	323
8.2.4.1	Hospitalizacje i zgłoszenia do szpitala związane z innymi stanami medycznymi – badanie <i>Caspard 2018</i>	323
8.2.4.2	Gorączka i objawy związane z oddychaniem – badanie <i>Stockwell 2017a</i>	326
8.2.4.3	Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z rejestru VAERS – badanie <i>Haber 2015</i>	327
8.3	Badania oceniające efektywność szczepionki (VE).....	329
8.3.1	Opis metodyki włączonych badań.....	329
8.3.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	337
8.3.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	337
8.3.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	340
8.3.2.2.1	Charakterystyka włączonej populacji w badaniu <i>Chung 2019</i>	341
8.3.2.2.2	Charakterystyka włączonej populacji w badaniu <i>Ohmit 2016</i>	346
8.3.2.2.3	Charakterystyka włączonej populacji w badaniu <i>Buchan 2018</i>	347
8.3.2.2.4	Badanie <i>Pebody 2015</i>	349
8.3.2.2.1	Badanie <i>Pebody 2016</i>	351
8.3.2.2.2	Badanie <i>Pebody 2017</i>	353
8.3.2.2.3	Badanie <i>Nohynek 2016</i>	355
8.3.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	357
8.3.4	Efektywność szczepionki QLAIV.....	359
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	369
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	371

11	Badania w toku	372
12	Wyniki	374
13	Dyskusja	401
14	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	407
15	Wnioski końcowe	411
16	Załączniki.....	412
16.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	412
16.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias	412
16.1.2	Skala Jadad.....	413
16.1.3	Skala NICE	413
16.1.4	Skala NOS.....	414
16.1.5	Skala AMSTAR 2	416
16.2	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	424
16.3	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 427	
16.4	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	432
16.1	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	433
16.2	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	439
16.3	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	441
16.4	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	444
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	494
	Spis Tabel	495
	Spis Wykresów	500
	Piśmiennictwo	510

Wykaz skrótów

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOM	Ostre zapalenie ucha środkowego (z ang. <i>acute otitis media</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
CDCP	<i>Centres for Disease Control and Prevention</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
EBM	<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>)
GMFR	Krotności przyrostu średnich geometrycznych
GMT	Średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA
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	<i>Health Technology Assessment</i>
IIV	Inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Inactivated Influenza Vaccine</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
LAIV	Żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
LRD	Schorzenia dolnych dróg oddechowych (LRD, z ang. <i>lower respiratory disease</i>)
m.ż.	Miesiąc życia, miesiące życia
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMR	Szczepienie przeciw odrze, śwince i różyczce (z ang. <i>Measles-Mumps-Rubella</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty 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>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OPV	Szczepionka doustna przeciwko polio (z ang. <i>Oral Poliovirus Vaccine</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PBO	Placebo
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QIV	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
QLAIV	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
r.ż.	Rok 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>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RT-PCR	Metoda PCR z odwrotną transkryptazą (z ang. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

TIV	Trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
TLAIV	Trójwalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
TNCC	Badanie kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative design</i> (z ang. <i>Test-Negative Case–Control</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
VE	Efektywność szczepionki (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Fluenz Tetra®, czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie w populacji zdrowych dzieci w wieku 24 – 60 miesięcy, bez przeciwwskazań do wykonania szczepień przeciw grypie określonych w zapisach ChPL.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 szczepionki QLAIV w docelowej populacji pacjentów, a w przy-

padku ich braku poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających TLAIW w porównaniu do szczepionki inaktywowanej albo placebo/braku szczepienia.

Schemat PICOS odzwierciedla złożoność problemu decyzyjnego i rozbudowany sposób oceny klinicznej, wynikający z faktu, że dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIW, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra®, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa, a jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra (*ChPL Fluenz Tetra® 2018*). Zaprezentowany schemat PICOS umożliwia włączenie badań porównujących QLAIV versus TLAIW w zakresie oceny immunogenności i bezpieczeństwa oraz versus szczepionki inaktywowanej lub brak szczepienia/placebo w zakresie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa; a także badań porównujących TLAIW versus szczepionki inaktywowanej lub brak szczepienia/placebo w zakresie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa; jak również badań bez względu na obecność randomizacji i grupy kontrolnej prezentujących rzeczywistą efektywność kliniczną i bezpieczeństwo QLAIV.

Do analizy skuteczności klinicznej szczepionki QLAIV włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja** (P. z ang. *Population*): zdrowe dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia (2 do 5 lat), bez przeciwwskazań do szczepienia produktem leczniczym Fluenz Tetra® określonymi w ChPL;

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- **Interwencja** (I. z ang. *Intervention*): szczepionka czterowalentna żywa atenuowana (QLAIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej (Fluenz Tetra®/ Flumist Quadrivalent®);
- **Komparatory** (C. z ang. *Comparison*): szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluenz®/ Flumist®, szczepionka czterowalentna inaktywowana (QIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej, szczepionka trójwalentna inaktywowana (TIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej, brak szczepienia/PBO;
- **Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych** (O. z ang. *Outcomes*): dla porównania QLAIV vs TLAIV: ocena immunogenności (GMT, GMFR, stosunek GMT, serokonwersja/seroodpowiedź, seroprotekcja), ocena skuteczności klinicznej, ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane spodziewane, ang. *solicited*, oraz zdarzenia pojawiające się spontanicznie w okresie 28 dni obserwacji po szczepieniu, ang. *unsolicited*, ciężkie zdarzenia niepożądane, SAEs, i przypadki wystąpienia przewlekłych chorób w okresie 180 dni po szczepieniu); dla porównania QLAIV vs QIV lub PBO/brak szczepienia oraz TLAIV vs TIV lub PBO/brak szczepienia: ocena skuteczności klinicznej (zmniejszenie ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego i powikłań ze strony układu oddechowego, efektywność szczepionki, przeżycie całkowite, jakość życia), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane po podaniu szczepionki); badania bez randomizacji oceniające QLAIV: ocena skuteczności (efektywność szcze-

pienki, wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie okresu obserwacji po podaniu szczepionki);

- **Rodzaj włączonych badań** (S. z ang. *Study design*):

Fluenz Tetra – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, w formie pełnotekstowej;

Poszerzona ocena – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej, prezentujące porównania: TLAIV vs TIV, TLAIV vs QIV, TLAIV vs brak szczepienia/PBO.

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

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 10 przeglądów systematycznych, w tym 7 z metaanalizą. Przeglądy z metaanalizą oceniały głównie skuteczność szczepienia oraz bezpieczeństwo, porównując LAIV z TIV lub placebo, lub podsumowując efektywność szczepienia LAIV (LAIV/TLAIV), nie oceniano w nich immunogenności szczepienia. Podobnie, przeglądy bez metaanaliz oceniały bezpieczeństwo oraz efektywność szczepienia, bez oceny immunogenności. Wyniki tych badań wskazują, że szczepionka przeciwko grypie LAIV (przeglądy oceniały ogólnie LAIV/TLAIV, bez wyróżnienia QLAIV) charakte-

ryzuje się istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości zachorowania na potwierdzoną w badaniach laboratoryjnych gripę w porównaniu do placebo lub braku szczepienia; w niektórych przeglądach autorzy wykazywali również istotne różnice wobec szczepionki TLAIV w zakresie tego punktu końcowego. W ocenie bezpieczeństwa stwierdzano znaczne zmniejszenie częstości świstów oddechowych w porównaniu do szczepionek inaktywowanych, oraz rzadsze występowanie zapalenia ucha środkowego i gorączki w porównaniu do braku szczepienia – w tym przypadku jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W analizie założono włączenie prób klinicznych z randomizacją, porównujących szczepionki QLAIV z TLAIV (czterowalentne żywe, atenuowane szczepionki donosowe z inaktywowanymi, trójwalentnymi szczepionkami) w zakresie oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono natomiast badań RCT bezpośrednio porównujących QLAIV z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV) lub placebo/brakiem szczepienia. Natomiast dane kliniczne uzyskane dla szczepionki TLAIV (trójwalentna żywa atenuowana – Fluenz) można odnieść do szczepionki QLAIV (Fluenz Tetra), ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa (różnią się obecnością lub brakiem jednego szczepu typu B) (*ChPL Fluenz Tetra 2018*). W związku z czym włączono do oceny badania RCT przedstawiające porównanie TLAIV ze szczepionką inaktywowaną trójwalentną (TIV) oraz z placebo/brakiem szczepienia. Dostępne były także duże badania bez randomizacji prowadzone w

ramach rzeczywistej praktyki klinicznej prezentujące ocenę bezpieczeństwa szczepionki lub ocenę efektywności szczepionki (VE).

Zidentyfikowano łącznie 13 badań klinicznych z randomizacją, które uwzględniono następnie w analizie: 1 badanie porównujące szczepionkę QLAIV ze szczepionkami TLAIV (*Block 2012*), 9 badań porównujących szczepionki TLAIV z placebo, 3 badania porównujące szczepionki TLAIV ze szczepionkami TIV, oraz 7 publikacji prezentujących dodatkowe dane do tych badań.

Odnaleziono również 23 badania bez randomizacji, które prezentowały głównie ocenę bezpieczeństwa stosowania szczepionek QLAIV w poszczególnych sezonach grypy oraz jej efektywność w kontekście zapobiegania zachorowaniu na gripę. Badania te pozwoliły na poszerzoną ocenę efektywności i bezpieczeństwa szczepienia QLAIV wśród dzieci 2-17 lat, w tym również dzieci w zbliżonej populacji do wnioskowanej (2-5 lat).

Badania z randomizacją – QLAIV vs TLAIV

Odnaleziono jedno badanie RCT porównujące QLAIV z TLAIV – *Block 2012*. Była to wielośrodkowa, randomizowana próba z podwójnym zaślepieniem, w której porównano donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z dotychczas stosowaną, trójwalentną formułą (TLAIV). W badaniu oceniano głównie hipotezę nie mniejszej skuteczności (podejście *non-inferiority*) szczepionki QLAIV w porównaniu do zgodnej w zakresie szczepu wirusa B szczepionki TLAIV, w zakresie odpowiedzi immunologicznej na każdy z 4 szczepów. Zdrowe osoby

biorące udział w badaniu były randomizowane do 3 grup: szczepionki QLAIV (N = 1385), szczepionki TLAIV zawierającej szczep wirusa B Yamagata (TLAIV Yam, N = 464), oraz do szczepionki TLAIV zawierającej szczep wirusa B Victoria (TLAIV Vic, N = 463). Uwzględniono w nim dzieci w wieku 2-17 lat, przy czym dzieci w wieku 2-8 lat stanowiły większość (78%).

Skuteczność kliniczna

Ocena średniego miana przeciwciał.

Głównym punktem końcowym w badaniu była ocena stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TLAIV do średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu QLAIV. Wykazano główny cel badania – nie mniejszą skuteczność szczepionek QLAIV w stosunku do TLAIV, gdyż w każdym porównaniu górna granica 95% przedziału ufności była niższa niż 1,5, co było warunkiem nie mniejszej skuteczności. Wartości GMTR dla porównania TLAIV vs QLAIV wyniosły 1,07 (95% CI: 0,98; 1,16) dla antygenu H1N1, 1,04 (95% CI: 0,94; 1,14) dla antygenu H3N2, 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37) dla antygenu B Yamagata, oraz 1,05 (95% CI: 0,93; 1,18) dla antygenu B Victoria. Podobne wyniki odnotowano gdy rozpatrywano stosunek GMFR jako miarę efektywności szczepienia – również w tym przypadku żaden z przedziałów ufności nie przekroczył górnej granicy 1,5, a wyniki wyniosły odpowiednio (H1N1, H3N2, B Yamagata, B Victoria) dla poszczególnych antygenów 1,07 (95% CI: 1,01; 1,13), 0,99 (95% CI: 0,94; 1,03), 1,13 (95% CI: 1,01; 1,27) oraz 0,99 (95% CI: 0,87; 1,09).

Wyniki w podgrupie osób wyjściowo seronegatywnych były zbliżone, choć jak zaznaczają

autorzy, przedziały ufności dla tej podgrupy były szersze z uwagi na małą liczebność tej podgrupy, a badanie nie zostało zaprojektowane by wykazać zakładany efekt w tej podgrupie.

W porównaniu stosunku GMT po szczepieniu TLAIV oraz QLAIV, istotne statystycznie wyniki odnotowano dla szczepu B Yamagata: 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37) wśród wszystkich pacjentów oraz 1,32 (95% CI: 1,11; 1,56) wśród pacjentów wyjściowo seronegatywnych. Wśród tych pacjentów, istotne wyniki odnotowano również dla szczepu A/H1N1: 1,16 (95% CI: 1,08; 1,24). Istotne wyniki dla szczepów A/H1N1 oraz B Yamagata odnotowano również w ocenie stosunku GMFR, zarówno dla wszystkich pacjentów, jak i osób wyjściowo seronegatywnych.

Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi.

Wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, w porównaniu szczepionki QLAIV ze szczepionkami trójwalentnymi, obserwowano podobne odsetki serokonwersji w zakresie zgodnych szczepów wirusa. Wyniosły one 6-8% w przypadku antygenu H1N1, oraz 4% dla antygenu H3N2.

W przypadku antygenów typu B, obserwowano wysoką serokonwersję, porównywalną dla zgodnych z ocenianym antygenem szczepionek – odsetek serokonwersji wyniósł około 44% dla oceny antygenu B Yamagata, oraz około 39% w przypadku oceny antygenu B Victoria. Szczepionki trójwalentne nie dopasowane do analizowanego szczepu wirusa charakteryzowały się dużo niższą efektywnością – odsetek serokonwersji wobec szczepu B Victoria u pacjentów otrzymujących szczepionkę ze szczepem B Yamagata wyniósł 17,2%, natomiast serokon-

wersja względem szczepu B Yamagata po podaniu szczepionki ze szczepem B Victoria wyniosła zaledwie 14%.

Odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 .

Odsetki osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne istotne różnice odnotowano dla miana przeciwciał przeciwko antygenowi B Yamagata – odsetek osób z mianem przynajmniej 32 był niższy wśród pacjentów szczepionych QLAIV w porównaniu do tych szczepionych TLAIV, 76% vs 82%, różnica -6% (95% CI: -9,2; -0,6).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów otrzymujących szczepionki cztero- i trójwalentne – 21%. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obserwowano rzadko – do 28 dnia po pierwszej dawce szczepionki odnotowano tylko 3 takie zdarzenia, 2 w grupie QLAIV oraz 1 w grupie TLAIV. W dłuższym okresie (do 180 dni) odnotowano 6 (0,4%) SAEs w grupie QLAIV oraz 5 (0,5%) w grupie TLAIV. W obu przypadkach różnice nie były znamienne statystycznie.

Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano wymioty (2,6% vs 2,2%, QLAIV vs TLAIV), a w dalszej kolejności gorączkę (1,7% vs 0,7%) oraz ból głowy (0,9% vs 0,2%). Wśród tych zdarzeń, jedynie w przypadku gorączki odnotowano istotność statystyczną różnic: RR = 2,56 (95% CI: 1,05; 6,26), NNH = 99 (95% CI: 54; 612), p = 0,0394.

Wśród dzieci w wieku 2-8 lat zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością

w przypadku obu szczepionek, przy czym obserwowano mniej przypadków zdarzeń niepożądanych po podaniu drugiej dawki szczepionki niż po podaniu pierwszej dawki (13% vs 20% dla QLAIV oraz 17% vs 23% dla TLAIV). Podobnie jak w całej populacji, istotnie częściej w przypadku szczepionki QLAIV obserwowano gorączkę, RR = 1,66 (95% CI: 1,02; 2,70), NNH = 50 (95% CI: 26; 467), p = 0,0398, jednak przypadki gorączki ≥ 39 stopni były rzadkie i nie różniły się istotnie między grupami. Poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowano z podobną częstością u osób otrzymujących oba rodzaje szczepionek i najczęściej obserwowano katar (31,6% vs 28,1%, QLAIV vs TLAIV), kaszel (15,2% vs 15,5%), zmniejszona aktywność (apatia, 8,5% vs 7,8%), ból głowy (8,4% vs 8,9%) oraz ból gardła (7,2% vs 6,6%).

Badania z randomizacją – TLAIV vs PBO

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których przedstawiono porównanie donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki trójwalentnej przeciw grypie (TLAIV) z placebo (w postaci soli fizjologicznej lub substancji pomocniczych szczepionki): *Belshe 1998, Bergen 2004, Bracco 2009, Breiman 2009, Forrest 2008, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a i Zangwill 2001*.

W pięciu włączonych badaniach analizę przeprowadzono podczas jednego sezonu grypowego (*Bergen 2004, Breiman 2009, Forrest 2008, Vesikari 2006a i Zangwill 2001*). Z kolei w czterech pozostałych podczas dwóch następujących po sobie sezonach, z tym, że w próbie *Tam 2007* pacjenci, by otrzymać szczepionkę podczas 2 sezonu byli poddawani ponownej

randomizacji (re-randomizacja) – natomiast w badaniach *Belshe 1998*, *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* otrzymali szczepienie lub placebo, zgodnie z przypisaniem ich do grup w sezonie pierwszym (w próbie *Bracco 2009* na skutek błędu oznaczenia szczepionek i placebo część pacjentów otrzymała interwencje inną niż przypisana podczas randomizacji).

Wszystkie badania były próbami wielośrodowymi. Pięć uwzględnionych prób charakteryzowało się bardzo dobrą lub dobrą jakością metodologiczną wg skali Jadad. Trzy (*Bergen 2004*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*) oceniono jako umiarkowane, głównie z uwagi na brak lub szczątkowe informacje na temat szczegółów randomizacji i/lub zaślepienia, a także przepływu pacjentów. Za najgorszą pod względem metodologicznym uznano próbę *Forrest 2008*, która otrzymała 2 na 5 punktów w skali Jadad.

We wszystkich włączonych próbach odnaleziono dane na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionki. W ramach analizy skuteczności dla porównania TLAIV vs PBO w niniejszym raporcie ocena immunogenności nie została wzięta pod uwagę jako analizowany punkt końcowy. W związku z powyższym dla prób *Bergen 2004*, *Breiman 2009*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001* przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa. W ramach niniejszego raportu analiza bezpieczeństwa, z uwagi na rozbieżności pomiędzy włączonymi próbami była prowadzona oddzielnie dla każdego badania, a w metaanalizach uwzględniono dane dla punktów końcowych zbieżnych w badaniach oceniających TLAIV vs PBO, odpowiednio po podaniu pierwszej lub drugiej dawki szczepionki w sezonie pierwszym lub dla sezonu drugiego. Z uwagi na formę raportowania danych w publikacjach źródłowych dla

żadnego z punktów końcowych ocenianych za pomocą metaanaliz nie było możliwe uwzględnienie danych z badań *Bergen 2004* i *Zangwill 2001*.

Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV względem PBO odnaleziono w badaniach *Belshe 1998*, *Bracco 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*.

Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie.

Główną metaanalizę danych wykonano dla badań, w których były dostępne informacje o VE w populacji PP, natomiast jako pierwszą analizę wrażliwości wykonano metaanalizę informacji z wszystkich prób, po pierwsze z populacji ITT, a dla których badań takie dane nie były dostępne, z uwzględnieniem informacji dla populacji PP.

Dla sezonu 1, wyniki obu wymienionych analiz sprawdzano, wykorzystując tam, gdzie to było możliwe dane z populacji dzieci w wieku ≥ 24 mies. (ponieważ dobór danych był taki sam, przedstawiono jedynie analizę wrażliwości dla populacji PP, oznaczoną jako AW1). Co więcej przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem tylko badań, w których zaprezentowano dane dla wspomnianej wyżej kategorii wiekowej (AW2).

• sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane:

- populacja PP: VE = 74% (95% CI: 0,64%; 0,80%), IS;
- populacja ITT: VE = 79% (95% CI: 66%; 87%), IS;
- AW1: VE = 81% (95% CI: 65%; 90%), IS;

- AW2: VE = 84% (95% CI: 68%; 92%), IS.
- **sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie:**
 - populacja PP: VE = 71% (95% CI: 56%; 81%), IS;
 - populacja ITT: VE = 77% (95% CI: 61%; 86%), IS.

Z kolei w sezonie 2 oprócz analizy głównej (w populacji PP) i pierwszej analizy wrażliwości (głównie w populacji ITT) (obie metaanalizy uwzględniały tych pacjentów, którzy w pierwszym sezonie próby *Bracco 2009* otrzymali dwie dawki szczepienia), wykonano także analizy wrażliwości z uwzględnieniem dzieci, którzy w badaniu *Bracco 2009* w pierwszym sezonie otrzymali jedną dawkę szczepienia (oznaczone AW3 i AW4, odpowiednio dla danych z populacji PP i ITT prób).

- **sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane:**
 - populacja PP: VE = 86% (95% CI: 80%; 90%), IS;
 - populacja PP, AW3: VE = 86% (95% CI: 79%; 90%), IS;
 - populacja ITT: VE = 86% (95% CI: 80%; 91%), IS;
 - populacja ITT, AW4: VE = 82% (95% CI: 65%; 91%), IS;
 - powyższych wyników nie zmieniło także uwzględnienie z próby *Bracco 2009* dzieci w wieku 24-48 mies. – skuteczność wyliczona na podstawie wszystkich 4 dodatkowych metaanaliz wrażliwości była znamienne i wyniosła 83%;
- **sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie:**

- populacja PP: 70% (95% CI: 35%; 86%), IS;
- populacja PP, AW3: 70% (95% CI: 34%; 86%), IS;
- populacja ITT: VE = 75% (95% CI: 52%; 87%), IS;
- populacja ITT, AW4: VE = 75% (95% CI: 50%; 87%).

Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego.

- **ogółem, pierwszy epizod:** w 1 sezonie grypowym odnotowano istotne, zmniejszenie ryzyka wystąpienia AOM ogółem u dzieci szczepionych w porównaniu do pacjentów, którzy nie zostali zaszczepieni, VE = 20,9% (95% CI: 1,7%; 36,4%); w drugim sezonie grypowym wyniki nie były już znamienne statystycznie (*Bracco 2009*);
- **ogółem, wszystkie epizody:** biorąc pod uwagę pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy otrzymali dwie dawki w pierwszym sezonie, stwierdzono znamienne zmniejszenie ryzyka występowania AOM ogółem, VE = 14% (95% CI: 4%; 24%); w sezonie drugim różnice te nie były znamienne dla tego zestawu danych, VE = 7% (95% CI: -11%; 23%). Z kolei uwzględniając w metaanalizie dane dzieci, które otrzymały w badaniu *Bracco 2009* jedną dawkę szczepionki, zastosowanie szczepienia w sezonie drugim powodowało znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, VE = 17% (95% CI: 1%; 31%);
- **przebiegającego z gorączką, pierwszy epizod:** nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania pierwszych epizodów AOM przebiegających z gorączką między dziećmi szczepionymi, a nieszczepionymi zarówno w sezonie 1, jak i 2, odpowiednio VE = 18%

(95% CI: -13%; 41%) i VE = 23% (95% CI: -7%; 45%). Uwzględnienie w metaanalizie dzieci, które otrzymały w badaniu *Bracco 2009* jedną dawkę szczepionki, wskazuje, że zastosowanie szczepienia w sezonie drugim powodowało znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, VE = 29% (95% CI: 4%; 48%);

- **przebiegającego z gorączką, wszystkie epizody:** uwzględniając z badania *Bracco 2009* pacjentów, którzy w 1 sezonie otrzymali dwie dawki szczepienia, stwierdzono istotne różnice w ryzyku wystąpienia wszystkich epizodów AOM przebiegających z gorączką zarówno w sezonie 1, VE = 23% (95% CI: 2%; 40%); w sezonie 2 wynik metaanalizy z grupą tych pacjentów nie był znamieny, VE = 17% (95% CI: -715%; 40%), natomiast biorąc pod uwagę w metaanalizie pacjentów otrzymujących w próbie *Bracco 2009* jedną dawkę szczepienia w sezonie 1, rezultaty były istotne na korzyść dzieci szczepionych w sezonie 2, VE = 30% (95% CI: 6%; 48%);
- **związanych z grypą, pierwszy epizod:** wykazano, że u dzieci zaszczepionych (bez względu na rodzaj danych z badania *Bracco 2009* – dwie lub jedna dawka w sezonie 1 dla analizy w 2 sezonie) zarówno w sezonie 1, jak i 2, ryzyko wystąpienia AOM związanego z grypą było znacznie mniejsze niż u dzieci niezaszczepionych, odpowiednio VE = 78% (95% CI: 60%; 88%), VE = 85% (95% CI: 23%; 97%) i VE = 94% (95% CI: 67%; 99%); również uwzględnienie w obliczeniach danych z badania *Belshe 1998* (RR obliczony przez autorów raportu z liczby pacjentów ze zdarzeniem) w obu sezonach (dla drugiego zarówno z pacjentami z dwoma dawkami, jak i jedną daw-

ką w sezonie 1 z próby *Bracco 2009*), nie zmieniło powyższego wnioskowania, odpowiednio VE = 89% (95% CI: 59%; 97%), VE = 91% (95% CI: 71%; 97%) i VE = 94% (95% CI: 81%; 98%);

- **związanych z grypą, wszystkie epizody:** u dzieci zaszczepionych obserwowano znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w metaanalizach dla sezonu 1, jak i 2 z uwzględnieniem pacjentów z próby *Bracco 2009*, którzy otrzymali w sezonie 1 jedną dawkę, odpowiednio VE = 78% (95% CI: 63%; 87%) i VE = 95% (95% CI: 77%; 99%); biorąc pod uwagę dane dla pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy w 1 sezonie otrzymali dwie dawki szczepienia różnice między grupami nie były istotne w 2 sezonie – VE = 88% (95% CI: -49%; 99%).

Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych.

W próbie *Belshe 1998* wykazano, że zarówno w 2, jak i w 1 i 2 analizowanym sezonie grypowym łącznie szczepienie wpływało istotnie na zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych związanych z grypą, odpowiednio VE = 100% (95% CI: 77%; 100%) i VE = 95%, IS. Z kolei dane z badania *Bracco 2009* wskazują, że nie ma istotnych różnic w skuteczności szczepionki w obu analizowanych sezonach pod kątem zmniejszania ryzyka występowania LRD ogółem.

Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych.

W badaniu *Vesikari 2006* w 1 sezonie odnotowano, że u dzieci zaszczepionych mniejszy jest odsetek dni wolnych od pracy u rodziców oraz dni opuszczonej przez dzieci opieki dziennej,

odpowiednio VE = 19,4% (95% CI: 10,6%; 27,3%) i 15,1% (95% CI: 8,9%; 20,9%). Ponowne szczepienie w kolejnym sezonie spowodowało zwiększenie tej skuteczności, odpowiednio VE = 47,5% (95% CI: 37,6%; 55,8%) i VE = 36,3% (95% CI: 30,2%; 41,9%). Ponadto w sezonie 2 odnotowano także istotnie zmniejszone ryzyko występowania pozostałych analizowanych punktów końcowych – liczby opiekunów z dniem wolnym od pracy, liczby dzieci z ≥ 1 wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR, liczby dzieci z ≥ 1 receptą na antybiotyki, czasu trwania leczenia antybiotykowego [dni], liczby dzieci z ≥ 1 lekiem zażywany z powodu chorób grypowych („flu” illness) – w zakresie około 24-48%. Dodatkowo autorzy publikacji *Ambrose 2014* wykazali, że u dzieci szczepionych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej zarówno w 1, jak i w sezonie 2 istotnie mniejszy był absenteizm w pracy i opiece dziennej (dla wszystkich $p < 0,001$).

Z kolei dane próby *Belshe 1998* (publikacja *Belshe 2000a*) wskazują na istotną redukcję po szczepieniu w porównaniu do dzieci niezaszczepionych wizyt u specjalisty w 1 sezonie próby (redukcja wyniosła 13%, $p = 0,04$), a w 2 sezonie opuszczania dni w szkole czy opiece dziennej (redukcja wyniosła 18%, $p = 0,01$).

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz.

- **pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:**
 - wykazano istotnie statystycznie zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia kataru w grupie TLAIV vs PBO, RR = 1,12 (95% CI: 1,06; 1,18), NNH = 14 (95% CI: 10; 27),

$p < 0,0001$ (metaanalizę wykonano z zastosowaniem modelu *random*, $p = 0,0087$ na podstawie danych z prób *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a*);

- podanie szczepionki TLAIV vs PBO wiązało się ze znamienym zwiększeniem ryzyka wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, o 16%, RR = 1,16 (95% CI: 1,07; 1,26), NNH = 33 (95% CI: 22; 72), $p = 0,0004$ (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, $p = 0,2905$ na podstawie danych z prób *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*);
- w grupie TLAIV w porównaniu do grupy PBO istotnie statystycznie częściej odnotowywano obniżenie apetytu, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,17), NNH = 44 (95% CI: 24; 299), $p = 0,0236$ (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu *fixed*, $p = 0,1351$, dane z prób *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*);
- kaszel występował istotnie rzadziej u pacjentów z grupy TLAIV vs PBO, RR = 0,92 (95% CI: 0,88; 0,96), NNT = 25 (95% CI: 7; 52), $p = 0,0002$ (metaanaliza wykonana modelem *fixed*, $p = 0,2064$, dane z prób *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a*);
- **pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki:** w grupie TLAIV vs PBO istotnie częściej występował katar, RR = 1,05 (95% CI: 1,01; 1,09), NNH = 34 (95% CI: 20; 117), $p = 0,0061$ (metaanaliza na podstawie danych z badań *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006*; model *fixed*, $p = 0,7302$);

- **drugi sezon:** odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*.

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa pacjentów z próby *Belshe 1998* przedstawiono w publikacjach *Belshe 1998*, *Belshe 2000*, *Belshe 2000a*, *Block 2011* oraz *Piedra 2002*. W publikacji przedstawiono również wyniki oceny bezpieczeństwa łącznie z pierwszego i drugiego roku próby (ocena prowadzona z zaślepieniem) oraz z trzeciego i czwartego roku po podaniu szczepionki (ocena prowadzona bez zaślepienia), które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

- **pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:**
 - odnotowane istotne statystycznie różnice w ryzyku względnym wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV vs PBO, RR = 1,24 (95% CI: 1,11; 1,37), NNH = 10 (95% CI: 7; 18), $p < 0,0001$, wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa traktowanych jako łagodne AEs, RR = 1,50 (95% CI: 1,22; 1,84), NNH = 12 (95% CI: 8; 22), $p < 0,0001$, zmniejszenia aktywności, RR = 1,33 (95% CI: 1,02; 1,74), NNH = 26 (95% CI: 14; 238), $p = 0,0283$, gorączki oraz gorączki traktowanej jako łagodne AEs, które były wyższe w grupie TLAIV niż PBO, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,03; 1,79), NNH = 26 (95% CI: 14; 188), $p = 0,0234$ i RR = 3,87 (95% CI: 1,95; 7,68), NNH = 21 (95% CI: 15; 34), $p < 0,0001$ i bólu brzucha, RR = 9,45 (95% CI: 1,27; 70,38), NNH = 63 (95% CI: 41; 140), $p = 0,0004$;
 - odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odsetku osób, które wymagały podania leków przeciwgorącz-

kowych, RR = 1,42 (95% CI: 1,14; 1,77), NNH = 15 (95% CI: 10; 35), $p = 0,0008$ (według danych z publikacji *Belshe 2000a*: RR = 1,46 [95% CI: 1,16; 1,84], NNH = 15 [95% CI: 10; 34], $p = 0,0005$);

- **pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki:** nie odnotowano istotnych różnic między grupami;
- **drugi sezon:** odnotowano zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa uznanych za łagodne AEs w grupie TLAIV vs PBO, RR = 1,35 (95% CI: 1,03; 1,76), NNH = 21 (95% CI: 12; 126), $p = 0,0193$.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bergen 2004*.

Na podstawie obliczeń własnych nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami TLAIV vs PBO w analizowanych grupach wiekowych (do analizy wybrano jedynie dane z podgrup zbliżonych wiekowo do populacji docelowej dla Fluenz Tetra), dzieci w wieku 18-35 m.ż. oraz w wieku 1-8 lat.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Breiman 2009*.

Ocena bezpieczeństwa prowadzona była na podstawie danych gromadzonych przez 11 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO (pacjenci z obu grup otrzymywali ponadto dostępną szczepionkę OPV).

- **po podaniu 1. dawki:**
 - zdarzenia niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów z grup TLAIV i PBO, 38,3% vs 36,0%. Większość obserwowanych AEs była łagodna lub umiarkowana w nasileniu. Spośród AEs związanych z układem oddechowym najczęściej

występowały infekcje górnych dróg oddechowych oraz katar; różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W okresie po podaniu pierwszej z dawek szczepionki odnotowano, że częstość występowania zapalenia spojówek traktowanego jako zdarzenie niepożądane powiązane z leczeniem była zbliżona w grupie TLAIV oraz placebo (w obu przypadkach 0,1%);

- odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami dla częstości występowania kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa, RR = 1,12 (95% CI: 1,04; 1,20), NNH = 14 (95% CI: 9; 37), p = 0,0017;
- **po podaniu 2. dawki:** nie odnotowano znamienych różnic między grupami TLAIV vs PBO dla analizowanych zdarzeń niepożądanych;
- przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów w grupie TLAIV (1,8%) oraz PBO (2,5%).

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009*.

W próbie *Bracco 2009* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianej szczepionki. W badaniu tym w pierwszym roku stosowano dwa rodzaje placebo: PBOs (w postaci soli fizjologicznej) lub PBOe (substancji pomocniczych szczepionki) – w niniejszym raporcie w analizach dane dla tych dwóch grup analizowano oddzielnie. Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono w publikacjach *Bracco 2009* i *Block 2011*.

- **pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:** reakcje na szczepienie odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBOs, z wyjątkiem

kaszlu, dla którego odnotowano znamienne różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia na korzyść TLAIV, RR = 0,86 (95% CI: 0,79; 0,94), NNT = 13 (95% CI: 8; 31), p = 0,0010;

- **pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki:** obniżenie apetytu występowało znamienne częściej wśród pacjentów z grupy TLAIV vs PBOs, RR = 1,18 (95% CI: 1,02; 1,37), NNH = 27 (95% CI: 14; 276), p = 0,0303;

- **pierwszy sezon ogółem:**

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBO;
- w ciągu pierwszego roku w trakcie pierwszych 11 dni po podaniu znamienne rzadziej w grupie TLAIV vs PBOe odnotowywano występowania nieżytu żołądka i jelit, RR = 0,22 (95% CI: 0,07; 0,65), NNT = 101 (95% CI: 51; 3358), p = 0,0434;
- ≥ 1 SAEs odnotowano u 5,0% pacjentów z grupy otrzymującej 2 dawki TLAIV, 3,8% z grupy otrzymującą 1 dawkę TLAIV oraz 4,1% pacjentów z grupy otrzymującej 1 dawkę PBOs lub dwie dawki PBOs oraz u 3,5% pacjentów z grupy otrzymującej 1 dawkę PBOe oraz 3,3% (w żadnym z analizowanych przypadków różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie);

- **drugi sezon:**

- wszystkie przypadki reaktogenności oraz jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBO;

- ≥ 1 SAEs odnotowano u 1,6% pacjentów z grupy TLAIV oraz 2,4% pacjentów z grupy PBO;
- odnotowano trzy zgony; żaden ze zgonów nie został zaklasyfikowany jako związany z ocenianym leczeniem.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Tam 2007*.

- **pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:**
 - jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych) występowały znamienne częściej po podaniu TLAIV vs PBO, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,14), NNH = 16 (95% CI: 11; 31), $p < 0,0001$;
 - istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla gorączki z temperaturą w wysokości $37,5^{\circ}\text{C}$, RR = 1,25 (95% CI: 1,08; 1,45), NNH = 23 (95% CI: 14; 66), $p = 0,0028$; kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,19 (95% CI: 1,12; 1,27), NNH = 10 (95% CI: 8; 16), $p < 0,0001$; zmniejszenia aktywności, RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,53), NNH = 38 (95% CI: 20; 262), $p = 0,0224$; obniżenia apetytu, RR = 1,23 (95% CI: 1,07; 1,41), NNH = 23 (95% CI: 14; 65), $p = 0,0027$ oraz konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,16 (95% CI: 1,00; 1,34), NNH = 35 (95% CI: 18; 1919), $p = 0,0460$;
 - podanie szczepionki TLAIV vs PBO wiązało się ze znamienym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia kaszlu, RR = 0,88 (95% CI: 0,80; 0,97), NNT = 23 (95% CI: 13; 96), $p = 0,0106$;
- **pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki:** istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla: jakiegokolwiek zdarzeń klasyfikowanych jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych), RR = 1,07 (95% CI: 1,01; 1,14), NNH = 24 (95% CI: 13; 170), $p = 0,0231$ oraz kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,18), NNH = 24 (95% CI: 13; 257), $p = 0,0306$;
- pierwszy sezon ogółem: ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowywano rzadko w obu grupach, a różnice w częstości ich występowania nie były znamienne ($p = 0,516$). Najczęściej odnotowywano skurcz oskrzeli, zapalenie oskrzeli i nieżyt nosa;
- **drugi sezon:**
 - w grupie TLAIV vs PBO znamienne częściej odnotowywano jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych), RR = 1,05 (95% CI: 1,01; 1,10), NNH = 27 (95% CI: 14; 260), $p = 0,0291$, katar lub wydzielinę z nosa, RR = 1,12 (95% CI: 1,05; 1,19), NNH = 16 (95% CI: 10; 35), $p = 0,0005$ oraz konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,23 (95% CI: 1,04; 1,46), NNH = 30 (95% CI: 17; 168), $p = 0,0175$;
 - odnotowano jedno ciężkie zdarzenie niepożądane – jedno z dzieci było hospitalizowane z powodu zapalenia płuc;
- odnotowano jeden przypadek przerwania leczenia związanego z zdarzeniami niepożądanymi – w pierwszym roku badania u 20-miesięcznej dziewczynki 2 dni po podaniu

TLAIV rozwinęła się gorączka utrzymująca się przez 3 dni, która została uznana za możliwie związaną z badaną szczepionką;

- odnotowano dwa zgony, oba w pierwszym roku jego trwania (po przyjęciu drugiej dawki PBO i pierwszej dawki TLAIV); żaden ze zgonów nie został uznany za związany z przyjmowanym leczeniem.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006*.

Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę. W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawkowanie pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę TLAIV byli oceniani w ramach grupy TLAIV, natomiast w grupie PBO uwzględniano wyłącznie pacjentów otrzymujących PBO. Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006* przedstawiono w publikacjach *Vesikari 2006* oraz *Belshe 2008*.

- **pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:**
 - w grupie TLAIV vs PBO odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,15), NNH = 15 (95% CI: 10; 35), p = 0,0007;
 - u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano dreszcze, 0,0% vs 16,7%, p = 0,029;
- pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie częściej obserwowano katar lub wydzielinę z nosa, 81,3% vs 74,6%, p = 0,035;
- drugi sezon: częstość występowania przypadków reaktogenności w drugim roku badania

Vesikari 2006 nie różniła się znamiennej pomiędzy grupami TLAIV i PBO;

- ciężkie zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako możliwe, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane ze szczepieniem odnotowano u 9 pacjentów z grupy TLAIV oraz u 5 pacjentów z grupy PBO;
- odnotowano cztery przypadki przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi (2 w grupie TLAIV i 2 w grupie PBO).

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a*.

Ocena bezpieczeństwa była prowadzona wśród wszystkich dzieci włączonych do badania, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki.

- w okresie 10 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakiegokolwiek reakcji na szczepienie. Najczęstszymi objawami występującymi w grupie TLAIV i PBO były katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oraz kaszel. Gorączka z temperaturą $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$ występowała rzadko, częściej w grupie PBO;
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych zdarzeń tego typu należały zapalenie ucha środkowego, kaszel, gorączka, katar oraz zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym;
- podczas badania wystąpiły trzy poważne zdarzenia niepożądane: u jednego z pacjentów otrzymujących PBO wystąpiło ostre zapalenie krtani, u jednego pacjenta z grupy TLAIV

odmiedniczkowe zapalenie nerek, a u drugiego pacjenta z grupy TLAIV ostry nieżyt żołądka i jelit. Te trzy zdarzenia przez badaczy uznano za niezwiązane z podawaniem szczepionek. Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania SAEs nie były znamienne;

- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości przerwania leczenia z powodu występujących zdarzeń niepożądanych.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Zangwill 2001*.

W publikacji *Zangwill 2001* przedstawiono ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci odsetków pacjentów z poszczególnym zdarzeniem. Autorzy nie podali jednak liczby pacjentów z poszczególnym zdarzeniem, a dla liczebności grup uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa jedynie zakres liczby pacjentów (94-100 pacjentów), co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy własnej. W związku z tym w niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie dane oryginalne z publikacji źródłowej.

- po podaniu 1. dawki: odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV i PBO, 63-68% w grupach TLAIV vs 49% PBO ($p < 0,05$ dla porównania wszystkich grup TLAIV vs PBO) oraz bólu głowy w grupach 1-3 TLAIV vs PBO, 6-11% vs 2%, $p < 0,05$;
- po podaniu 2. dawki: odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania dreszczy w grupach 1-3 TLAIV vs PBO, 4-7% vs 0%, $p < 0,05$;

- nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z podaniem szczepionki.

TLAIV vs TIV – badania z randomizacją

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy badania oceniające porównanie donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki trójwalentnej przeciw grypie (TLAIV) z podawaną we wstrzyknięciu domięśniowym szczepionką trójwalentną inaktywowaną przeciw grypie (TIV): *Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007* oraz *Ilyushina 2015*.

Próba *Belshe 2007* była próbą z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, natomiast w badaniach *Ashkenazi 2006* oraz *Ilyushina 2015* nie wprowadzono zaślepienia. Próby te różniły się znacząco jakością ocenianą w skali Jadad (od 1 dla badania *Ilyushina 2015* do 4 dla badania *Belshe 2007*).

We wszystkich włączonych próbach odnaleziono dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki. W ramach analizy skuteczności dla porównania TLAIV vs TIV w niniejszym raporcie ocena immunogenności nie została wzięta pod uwagę jako analizowany punkt końcowy. Na podstawie danych z badań porównujących TLAIV vs TIV przeprowadzono w ramach oceny bezpieczeństwa metaanalizy dla punktów końcowych wspólnych we wszystkich włączonych próbach. W badaniu *Belshe 2007* pacjenci otrzymywali jedną lub dwie dawki szczepionki (dzieci, które nie były wcześniej szczepione), natomiast w badaniach *Ashkenazi 2006* i *Ilyushina 2015* u wszystkich pacjentów planowano podanie dwóch dawek szczepionki. Ponieważ dla badania *Belshe 2007*

dane dotyczące bezpieczeństwa, które mogły zostać wykorzystane w metaanalizach pochodziły z publikacji *Belshe 2008*, gdzie informacje o zdarzeniach niepożądanych występujących po podaniu pierwszej dawki przedstawiano odrębnie dla pacjentów otrzymujących jedną lub dwie dawki szczepionki podjęto decyzję o uwzględnieniu dla wszystkich badań danych wyłącznie o AEs występujących po podaniu drugiej z dawek (określanych jako przypadki reakcji po podaniu szczepienia). Z uwagi na bardzo niską liczebność i niską jakość próby *Ilyushina 2015* w porównaniu do pozostałych badań przeprowadzono metaanalizy bez wykorzystania danych z tego badania. Oprócz tego opisano analizę bezpieczeństwa oddzielnie dla każdego badania (w ocenie bezpieczeństwa z badania *Ilyushina 2015* uwzględniono dane dla analizy bezpieczeństwa dla grupy otrzymujących po jednej lub dwie dawki TLAIV lub TIV).

Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV względem TIV odnaleziono w badaniach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie.

Wszystkie szczepy dopasowane

Zarówno w populacji PP, jak i ITT odnotowano istotnie większą skuteczność TLAIV wobec TIV pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie – dla obu populacji VE = 47% (95% CI: 30%; 60%), IS.

Rezultaty te potwierdziła również analiza wrażliwości z wykorzystaniem danych dotyczących podgrup wiekowych 24-35 miesięcy oraz 36-59

miesiący z badania *Belshe 2007* oraz dla tego badania w podgrupie wiekowej 24-59 miesięcy (publikacja *Belshe 2008*), gdzie odpowiednio skuteczność TLAIV względem TIV wyniosła VE = 45% (95% CI: 19%; 63%), IS, VE = 58% (95% CI: 38%; 72%), IS i VE = 53% (95% CI: 34%; 66%), IS.

Wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

U dzieci zaszczepionych TLAIV (w obu populacjach rozpatrywanych w badaniu *Ashkenazi 2006* – PP i ITT) w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali TIV, odnotowano istotne, 55% zmniejszenie ryzyka zachorowania na grypę potwierdzoną laboratoryjnie – VE = 55% (95% CI: 46%; 62%), IS dla obu porównań. Podobna była skuteczność biorąc pod uwagę dane w populacji wiekowej 24-59 miesięcy z próby *Belshe 2007* w odniesieniu do populacji PP próby *Ashkenazi 2006*, VE = 54% (95% CI: 43%; 63%), IS.

Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego.

Pierwszy epizod

Metaanaliza danych z obu badań (biorąc pod uwagę szczepy dopasowane), wykazała brak istotnych różnic między szczepieniem TLAIV a TIV w ocenie zmniejszania ryzyka występowania pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 24% (95% CI: -66%; 65%). Z kolei analiza bez względu na dopasowanie szczepów z badania *Belshe 2007* wskazuje na istotne, ponad 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 50,6% (95% CI: 21,5%; 69,5%), p = 0,004.

Ponadto w publikacji *Block 2011* wykazano, że skuteczność szczepionki (na podstawie danych z badań *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*) wyra-

żona jako zmniejszenie ryzyka występowania AOM związanego z grypą wyniosła wśród dzieci w wieku 24-83 miesiące 61,7% (95% CI: 20,9%; 82,7%) (analiza bez względu na dopasowanie szczepów). Nieco mniejsza była uwzględniając całą populację tych badań – VE = 54,0% (95% CI: 27,0%; 71,7%).

Wszystkie epizody

Na podstawie danych z publikacji *Heikkinen 2013* nie odnotowano znamienych różnic między TLAIV a TIV w zmniejszaniu ryzyka wszystkich epizodów AOM ogółem, bez względu na dopasowanie szczepów, VE = 9,7% (95% CI: -2,1%; 20,1%) (dane połączone z obu prób).

Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych.

W przypadku oceny szczepów dopasowanych nie stwierdzono istotnych różnic między TLAIV a TIV. Z kolei biorąc pod uwagę szczepy bez względu na dopasowanie, szczepienie TLAIV w porównaniu do TIV wiązało się z ponad 45% zmniejszeniem ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych związanych z grypą, VE = 45,9% (95% CI: 4,4%; 70,2%) (na podstawie badania *Belshe 2007*) (na podstawie badania *Belshe 2007*).

Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych.

Informacje z próby *Ashkenazi 2006* wskazują, że zaszczepienie dzieci TLAVI w porównaniu do szczepienia TIV powoduje istotną redukcję niezaplanowanych wizyt lekarskich i liczby dni opuszczonych w szkole, przedszkolu czy opiece dziennej, odpowiednio VE = 8,9% (95% CI: 1,5%; 15,8%) i VE = 16,2% (10,4%; 21,6%). Dodatkowo w publikacji *Ambrose 2014* odnaleziono dane wskazujące, że u dzieci szczepio-

nych TLAIV w porównaniu do pacjentów z grupy TIV istotnie mniejszy był absenteizm w szkole lub opiece dziennej ($p < 0,01$).

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz.

- przypadki reakcji na szczepienie: po podaniu drugiej dawki szczepionki TLAIV vs TIV znamienne częściej odnotowywano występowanie kataru, RR = 1,14 (95% CI: 1,06; 1,22), NNH = 20 (95% CI: 13; 41), $p = 0,0002$ (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, $p = 0,3866$, I² = 0,0%); w przypadku żadnej z pozostałych analizowanych reakcji reaktywności nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
- SAEs: nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV vs TIV w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 1,11 (95% CI: 0,91; 1,35), $p = 0,2985$ (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, $p = 0,4899$, I² = 0,0%).

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006*

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006* odnaleziono w publikacjach *Ashkenazi 2006* i *Block 2011*.

- **po podaniu 1. dawki:**
 - w ciągu 11 dni od szczepienia znamienne częściej występowały jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako reakcje na szczepienie, RR = 1,04 (95% CI: 1,00; 1,08), NNH = 29 (95% CI: 16; 309), $p = 0,0306$ oraz katar lub przekrwienie bło-

ny śluzowej nosa, RR = 1,24 (95% CI: 1,16; 1,33), NNH = 8 (95% CI: 6; 11), $p < 0,0001$;

• **po podaniu 2. dawki:**

- w ciągu 11 dni od szczepienia znamienne częściej w grupie TLAIV vs TIV odnotowywano katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa: RR = 1,17 (95% CI: 1,07; 1,28), NNH = 14 (95% CI: 9; 30), $p = 0,0005$ oraz obniżenie apetytu: RR = 1,21 (95% CI: 1,02; 1,43), NNH = 25 (95% CI: 13; 201), $p = 0,0257$;
- odnotowano 1 przypadek AE prowadzącego do przerwania leczenia w grupie TIV po podaniu pierwszej dawki szczepionki; w opinii badaczy niezwiązane z przyjętą szczepionką;
- nie odnotowano różnic w częstości występowania pierwszego przypadku świszczącego oddechu zaklasyfikowano jako przypadek reaktogenności, jak również w prawdopodobieństwie wystąpienia zapalenia oskrzeli, skurczu oskrzeli, kaszlu, duszności, zapalenia płuc, zapalenia oskrzelików lub zakażenia dolnych dróg oddechowych zaklasyfikowanych jako AEs po każdej z dawek szczepionki;
- odnotowano 104 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych u 64 (5,8%) pacjentów z grupy TLAIV oraz 76 przypadków u 51 (4,7%) pacjentów z grupy TIV; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne;
- u dwóch (0,2%) osób z grupy TLAIV i 4 (0,4%) osób z grupy TIV odnotowano SAEs (różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie), które w ocenie badaczy były co najmniej prawdopodobnie związane z podaną szczepionką.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007*.

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* odnaleziono w publikacjach *Belshe 2007*, *Belshe 2008* i *Block 2011*.

- gorączkę zdefiniowaną jako temperaturę $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ w 2 dniu po podaniu szczepionki odnotowano znamienne częściej u pacjentów otrzymujących TLAIV vs TIV, 5,4% vs 2,0%, $p < 0,001$;
- w ciągu 10 dni od szczepienia wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV, którzy otrzymywali wyłącznie jedną dawkę szczepionki oraz wśród pacjentów, którzy otrzymywali dwie dawki szczepionki, istotnie częściej odnotowywano katar lub zatkaany nos, odpowiednio RR = 1,25 (95% CI: 1,12; 1,40), NNH = 10 (95% CI: 7; 18), $p < 0,0001$ i RR = 1,20 (95% CI: 1,11; 1,30), NNH = 13 (95% CI: 9; 23), $p < 0,0001$ (*Belshe 2008*);
- w ciągu 10 dni od szczepienia wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV, którzy otrzymywali dwie dawki szczepionki, istotnie statystycznie rzadziej występował kaszel, RR = 0,88 (95% CI: 0,78; 0,98), NNH = 28 (95% CI: 15; 231), $p = 0,0261$ (*Belshe 2008*);
- w ciągu 10 dni od szczepienia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV i TIV (*Belshe 2008*);
- ostre zapalenie ucha środkowego traktowane jako AEs (zdarzenie to oceniano w okresie 28 od podania szczepionki) w pierwszym roku, dotyczyło 14,8% vs 14,4% pacjentów po podaniu pierwszej z dawek ($p = 0,772$) oraz 7,1% vs 8,6% pacjentów po podaniu drugiej z dawek ($p = 0,028$, różnice istotne statystycznie), odpowiednio w grupach TLAIV vs TIV (*Block 2011*);

- w ocenie autorów publikacji *Belshe 2007* nie było istotnych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, z wyjątkiem dzieci wcześniej nieszczepionych po podaniu pierwszej dawki szczepienia, dla których odnotowane różnice były znamienne;
- przypadki klinicznie istotnego świszczącego oddechu odnotowano u odpowiednio 5,9% vs 3,8% pacjentów z grupy TLAIVs TIV w wieku 6-23 miesięcy (różnice istotne statystycznie, $p = 0,002$) oraz u 2,1% vs 2,5% pacjentów w wieku 24-59 miesięcy (brak znamienych różnic pomiędzy grupami, $p = 0,38$) (*Belshe 2008*);
- na podstawie obliczeń własnych wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, po podaniu pierwszej dawki szczepionki w podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych w wieku:
 - 6–59 m.ż.: RR = 1,53 (95% CI: 1,07; 2,20), NNH = 127 (95% CI: 69; 771), $p = 0,0191$,
 - < 24 m.ż.: RR = 4,51 (95% CI: 3,13; 6,50), NNH = 15 (95% CI: 12; 19), $p < 0,0001$,
 - ≥ 24 m.ż.: RR = 8,49 (95% CI: 4,90; 14,71), NNH = 15 (95% CI: 12; 19), $p < 0,0001$.
 oraz wcześniej szczepionych w wieku:
 - < 24 m.ż.: RR = 5,71 (95% CI: 1,69; 19,25), NNH = 20 (95% CI: 12; 49), $p = 0,0012$,
 - ≥ 24 m.ż.: RR = 8,14 (95% CI: 4,72; 14,05), NNH = 7 (95% CI: 6; 9), $p < 0,0001$,
- a także dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej szczepionych: RR = 9,93 (95% CI: 4,88; 20,19), NNH = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$ oraz nieszczepionych: RR = 8,69 (95% CI: 4,98; 15,13), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0001$ i dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej nieszczepionych: RR = 4,49 (95% CI: 3,14; 6,42), NNH = 25 (95% CI: 21; 32), $p < 0,0001$ oraz dla drugiej dawki szczepionki we wszystkich wyróżnionych podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych:
 - w wieku 6–59 m.ż.: RR = 4,12 (95% CI: 3,17; 5,35), NNH = 15 (95% CI: 13; 18), $p < 0,0001$,
 - w wieku 6–59 m.ż. ze świszczącym oddechem w wywiadzie: RR = 7,05 (95% CI: 4,26; 11,67), NNH = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$,
 - w wieku 6–59 m.ż. bez świszczącego oddechu w wywiadzie: RR = 5,07 (95% CI: 3,79; 6,78), NNH = 14 (95% CI: 12; 16), $p < 0,0001$,
 - w wieku < 24 m.ż.: RR = 6,66 (95% CI: 4,79; 9,26), NNH = 8 (95% CI: 7; 9), $p < 0,0001$,
 - w wieku ≥ 24 m.ż.: RR = 7,80 (95% CI: 5,29; 11,48), NNH = 8 (95% CI: 7; 9), $p < 0,0001$,
- w okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu, zarówno w populacji ogólnej jak i w poszczególnych podgrupach wyróżnionych z uwagi na wiek;
- w okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki w grupie dzieci w wieku 6-11 miesięcy życia wykazano, że częstość ho-

spitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny była wyższa wśród dzieci z grupy TLAIV vs TIV, 6,1% vs. 2,6%, RR = 2,33 (95% CI: 1,36; 4,01), NNH = 29 (95% CI: 18; 75), $p = 0,0015$; dzieci z tej grupy wiekowej były istotnie częściej hospitalizowane z przyczyn oddechowych, RR = 2,75 (95% CI: 1,23; 6,12), NNH = 49 (95% CI: 28; 202), $p = 0,0097$ oraz związanych z układem pokarmowym RR = 26,96 (95% CI: 1,61; 452,62), NNH = 53 (95% CI: 34; 120), $p = 0,0004$;

- w populacji ogólnej (dzieci w wieku 6-59 m.ż.) pacjenci z grupy TLAIV vs TIV byli istotnie częściej hospitalizowane z przyczyn z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,75 (95% CI: 1,22; 6,16), NNH = 299 (95% CI: 170; 1277), $p = 0,0105$ natomiast w wśród dzieci w wieku 12-59 m.ż. znamienne różnice pomiędzy grupami odnotowano dla częstości hospitalizacji z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,80 (95% CI: 1,01; 7,75), NNH = 389 (95% CI: 200; 7589), $p = 0,0389$ i przyczyn neurologicznych, RR = 0,27 (95% CI: 0,08; 0,98), NNH = 437 (95% CI: 228; 5112), $p = 0,0321$;
- odnotowano znamienne zwiększone prawdopodobieństwo hospitalizacji w grupie wiekowej 6-11 miesięcy, 6,1% pacjentów z grupy TLAIV vs 2,6% pacjentów z grupy TIV, $p = 0,002$; w pozostałych grupach wiekowych różnice nie były znamienne, odpowiednio 4,2% vs 3,2% ($p = 0,09$) wśród dzieci w wieku 6-23 miesięcy i 2,1% vs 2,5% ($p = 0,33$) wśród dzieci w wieku 24-59 miesięcy, odpowiednio (Belshe 2008);
- ciężkie zdarzenia niepożądane w obu grupach w populacji ogólnej (6-59 m.ż.) występowały ze zbliżoną częstością, odpowiednio 3,3% vs 3,1% w grupach TLAIV vs TIV; w ocenie niezależnego badacza zaślepionego na przydzielone leczenie 6 przypadków SAEs w grupie TLAIV i 5 przypadków w grupie IV uznane zostało za potencjalnie związane z badaną szczepionką;

leżnego badacza zaślepionego na przydzielone leczenie 6 przypadków SAEs w grupie TLAIV i 5 przypadków w grupie IV uznane zostało za potencjalnie związane z badaną szczepionką;

- w trakcie badania odnotowano po 1 zgonie w każdej z grup;
- w ciągu 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki nowe rozpoznania chorób przewlekłych były nieczęste w obu grupach, ogólnie częstość występowania wyniosła 1,7% w grupie TLAIV 1,3% w grupie TIV.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ilyushina 2015*.

Zarówno po podaniu pierwszej, jak i obu dawek szczepionek nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania ocenianych przypadków reaktywności. Jak podali autorzy publikacji, obie szczepionki były dobrze tolerowane przez pacjentów.

Badania bez randomizacji oceniające bezpieczeństwo szczepionki QLAIV

Ogółem, odnaleziono łącznie 7 badań bez randomizacji oceniających bezpieczeństwo szczepionki QLAIV – 4 z nich (*Baxter 2017, Mallory 2018, McNaughton 2016, Stockwell 2017*) przedstawiały wyniki w podgrupie dzieci zbliżonej (2-6 lat) do zakładanej w niniejszym raporcie, natomiast pozostałe 3 badania (*Caspard 2018, Stockwell 2017a* oraz *Haber 2015*) oceniały dzieci w szerszym zakresie wiekowym 2-17 lat. Badania charakteryzowały się różną metodyką, obejmując zarówno retrospektywne (*Haber 2015*) jak i prospektywne (pozostałe badania) próby obserwacyjne, prowadzone w sezonach grypy 2013-2014 oraz 2015-2016

(w badaniu *Stockwell 2017a* przedstawiało również wyniki oceny szczepionki QLAIV z sezonie 2015-2016). Badania obejmowały stosunkowo dużą liczbę osób, od 100 i 193 w próbach *Mallory 2018* oraz *McNaughton 2016*, do kilkudziesięciu tysięcy w *Baxter 2017* (11 636 dzieci otrzymujących QLAIV oraz 57 185 otrzymujących TIV i 11 605 nieszczepionych) i w większości były prowadzone w USA, poza badaniem *Mallory 2018* prowadzonym w Japonii oraz badaniami *McNaughton 2016* i *Caspard 2018*, prowadzonymi w UK.

Populacja dzieci w wieku zgodnym z założeniami

Ogółem, odnalezione badania bez randomizacji wskazywały na porównywalny profil bezpieczeństwa żywych, atenuowanych szczepionek oraz szczepionek inaktywowanych w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych (*Baxter 2017*), w tym gorączki według różnych definicji (*Stockwell 2017*). W przypadku badania *Baxter 2017*, wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych po szczepieniu QLAIV w porównaniu do szczepienia IIV, HR = 0,69 (95% CI: 0,51; 0,93) oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia świstów oddechowych, HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,92). Wykazano jednak równocześnie, że ryzyko wystąpienia świstów oddechowych było istotnie wyższe w porównaniu z osobami nieszczepionymi, HR = 1,50 (95% CI: 1,03; 2,20).

Ogółem, najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w analizowanych badaniach był zator nosa/ciekący nos, kaszel, katar, a także zakażenia dolnych dróg oddechowych czy świsty oddechowe. Zdarzenia miały jednak w większości przypadków łagodny cha-

rakter i nie stwierdzono przypadków poważnych (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych, czy przypadków zgonu po podaniu szczepionki.

Dzieci w wieku 2-17 lat

Do raportu włączono 3 publikacje opisujące badania bez randomizacji w populacji dzieci bez ograniczenia na wiek (2-17 lat): *Caspard 2018* (badanie kohortowe z dopasowanymi pod względem cech demograficzno-klinicznych grupami kontrolnymi – inaktywowaną szczepionką przeciw grypie [IIV] i brakiem szczepienia), *Stockwell 2017a* (prospektywne badanie obserwacyjne u dzieci w wieku 2-11 lat, grupę kontrolną stanowiły szczepionki inaktywowane czterowalentne) i *Haber 2015* (porównanie versus TLAIV na podstawie rejestru VEARS [Vaccine Adverse Event Reporting System] w populacji dzieci w wieku 2-17 lat). Badania różniły się metodyką, natomiast celem wszystkich była wyłącznie ocena bezpieczeństwa szczepionki QLAIV. W badaniu *Caspard 2018* przedstawiono analizę częstości hospitalizacji u dzieci z grup podwyższonego ryzyka, w *Stockwell 2017a* – ocenę gorączki i objawów związanych z układem oddechowym, takich jak świszczący oddech, natomiast w *Haber 2015* wykonano ocenę bezpieczeństwa na podstawie liczby zgłaszanych AEs, które wpłynęły do rejestru VEARS.

Hospitalizacje. W badaniu *Caspard 2018* częstość hospitalizacji raportowano jako liczbę osób ze zdarzeniem w przeliczeniu na 1000 pacjento-lat. Ryzyko względne (RR) wraz z 95% przedziałem ufności (CI) obliczano za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a.

W okresie 42 dni i 6 miesięcy po podaniu szczepionki nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku hospitalizacji u osób, którym podano QLAIV wobec grupy nieszczepionej, natomiast w porównaniu do osób szczepionych szczepionką inaktywowaną wykazano istotnie mniejsze ryzyko hospitalizacji. W okresie 42 dni po dacie szczepienia ryzyko hospitalizacji ogółem w kohorcie QLAIV w porównaniu do kohorty IIV było o 58% mniejsze: RR = 0,42 (95% CI: 0,35; 0,51), a ryzyko hospitalizacji z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi było o 54% mniejsze: RR = 0,46 (95% CI: 0,35; 0,61). W dłuższym okresie obserwacji, po 6 miesiącach, różnice były mniejsze, jednak nadal silnie istotne statystycznie: RR = 0,53 (95% CI: 0,47; 0,59) dla hospitalizacji ogółem i RR = 0,59 (95% CI: 0,50; 0,70) dla hospitalizacji z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości hospitalizacji w obrębie kohorty QLAIV pomiędzy okresem zwiększonego ryzyka hospitalizacji (42 dni po podaniu szczepionki) a późniejszym okresem (dni 43-84).

Gorączka i objawy związane z układem oddechowym. W badaniu *Stockwell 2017a* gorączkę w dniach 0-2 odnotowano z częstością 2,9% (95% CI: 0,8%; 10,1%) u dzieci po podaniu QLAIV i 4,6% (95% CI: 2,3%; 8,8%) po podaniu QIV. Częstość gorączki w dniach 3-7 również nie była wysoka, wyniosła 3,6% (95% CI: 1,0%; 12,1%) vs 7,7% (95% CI: 4,6%; 12,8%) odpowiednio dla QLAIV i QIV. Kaszel raportowano u 39,2% dzieci ogółem. Ogółem, 13,7% dzieci miało przynajmniej jeden przypadek świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej, częstość takich zdarzeń była mniejsza dla osób szczepionych QLAIV w porównaniu do QIV

(7,1% vs 16,1%), jednak różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,061$). Ogółem zgłoszono 52 zdarzenia świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej (27 w pierwszym sezonie, 25 w drugim sezonie). Najwięcej zdarzeń raportowano w 7 dniu (3,5%) i 14 dniu (3,9%). Zdarzenia te skutkowały wizytą w ambulatorium u 11,1% dzieci w pierwszym sezonie i 24,0% w drugim sezonie.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z rejestru VAERS (badanie *Haber 2015*). W sezonie 2013-2014 do VAERS wpłynęło łącznie 928 zgłoszeń dotyczących AEs po zastosowaniu szczepionki QLAIV, z czego 599 dotyczyło dzieci w wieku 2-17 lat. Częstość występowania ciężkich (*serious*) AEs wśród dzieci 2-17 lat była porównywalna dla szczepionki QLAIV i TLAIV (5% vs 6%).

Wśród ciężkich AEs (*serious*) nie prowadzących do zgonu po podaniu szczepionek w grupie wiekowej 2-17 lat najczęściej zgłaszano neurologiczne AEs – 12 przypadków (39%) dla QLAIV (w tym 2 przypadki zespołu Guillain-Barré) i 21 przypadków (30%) dla TLAIV (w tym 7 przypadków zespołu Guillain-Barré). Ogółem dla QLAIV zgłoszono 6 przypadków (19%) AEs związanych z układem oddechowym i 15 przypadków (21%) dla TLAIV. W przypadku innych AEs nie związanych z zakażeniem zgłoszono 6 przypadków (19%) dla QLAIV i 17 przypadków (24%) dla TLAIV.

Badania bez randomizacji oceniające rzeczywistą efektywność QLAIV

Odnaleziono jedno badanie, *Chung 2019*, prezentujące zbiorczą ocenę efektywności szczepionek QLAIV oraz IIV w USA w sezonach do

2013-2014 do 2015-2016 oraz próbę *Ohmit 2016* prezentującą efektywność szczepienia w USA w sezonie 2013-2014, a także badania prezentujące wyniki dla sezonu 2015-2016 z Kanady (*Buchan 2018*) i Finlandii (*Nohynek 2016*) oraz badania prezentujące efektywność szczepienia w sezonach od 2014-2015 do 2017-2018 dla UK (*Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017* oraz dokument *PHE 2018*). Odnalezione badania były dużymi próbami prowadzonymi w populacji dzieci w wieku 2-17 lat, najczęściej prowadzonymi w ramach dużych sieci monitorujących sezonową efektywność szczepienia w tych krajach. Większość tych badań (z wyjątkiem próby *Ohmit 2016*) stanowiły próby kliniczno-kontrolne, o metodyce tzw. *test-negative control* (TNCC), gdzie efektywność oceniano na podstawie zidentyfikowanych przypadków grypy i wstecznej analizie szczepienia wśród osób z potwierdzoną laboratoryjnie gripą lub bez potwierdzonej grypy. Próba *Ohmit 2016* z kolei była prospektywnym badaniem kohortowym, gdzie efektywność szczepienia oceniano w ramach oceny przypadków grypy wśród szczepionych oraz nie-szczepionych osób biorących udział w badaniu. Efektywność szczepienia w poszczególnych sezonach wahała się znacznie, co wynikało z problemów ze szczepionką stosowaną w USA u dzieci, przez co wyniki analiz na podstawie badań z USA należy traktować z dużą ostrożnością – według odnalezionych informacji, opisywane problemy wynikały głównie ze słabej zdolności użytego szczepu wirusa (wariant A/H1N1 pdm09) do namnażania się w błonach śluzowych szczepionych osób. Poza USA efektywność szczepionek QLAIV oraz IIV była podobna, a w przypadku szczepów wirusa z linii B obserwowano większą efektywność szczepionek czterowalentnych.

Ponieważ wiadomo, że efektywność szczepienia w sezonach ocenianych w badaniu *Chung 2019* była obniżona (najprawdopodobniej w wyniku osłabienia aktywności wirusa użytego w szczepionce, skutkującego mniejszym niż zakładany namnażaniem się cząsteczek wirusa w błonach śluzowych szczepionych osób), należy te wyniki traktować jedynie orientacyjnie, w szczególności mając na uwadze brak ich przełożenia na inne kraje. Ogółem, widać niższą efektywność szczepienia QLAIV w sezonach 2013-2014 oraz 2015-2016, a największe dysproporcje w efektywności obserwowano w badaniach prowadzonych w USA – 15% (95% CI: -1%; 28%) dla QLAIV oraz 63% (95% CI: 55%; 70%) dla IIV w sezonie 2013-2014 oraz 39% (95% CI: 16%; 56%) vs 60% (95% CI: 52%; 67%).

W przypadku danych dla sezonu 2015-2016 oraz 2016-2017 z UK dla całej populacji dzieci można odnotować zbliżoną efektywność obu typów szczepionek, odpowiednio 57,6% (95% CI: 25,1%; 76,0%) vs 77,8% (95% CI: 7,3%; 94,7%), QLAIV vs IIV, w pierwszym z wymienionych sezonów, oraz 65,8% (95% CI: 30,3%; 83,2%) vs 43,2% (95% CI: -183,5%; 88,6%) w drugim – w tym przypadku obserwowano wyższą efektywność QLAIV w porównaniu do IIV, jednak nie przedstawiono informacji odnośnie istotności obserwowanych różnic. W badaniu *Nohynek 2016* prowadzonym w Finlandii wśród dzieci 24-35 miesięcy efektywność szczepionek była podobna i wyniosła 50,7% (95% CI: 28,4%; 66,1%) dla szczepionek QLAIV oraz 61,2% (95% CI: 30,7%; 78,3%) dla szczepionek IIV. Podobną efektywność obu szczepionek obserwowano również w Kanadzie w sezonie 2015-2016, gdzie ogółem w populacji dzieci 2-17 lat efektywność szczepienia wy-

niosła 75% (95% CI: 64%; 83%) w grupie QLAIV oraz 62% (95% CI: 45%; 72%).

Statystyczne porównanie obu typów szczepionek przedstawiono w badaniach *Chung 2019* oraz *Buchan 2018*, w kontekście ilorazu szans pojawienia się grypy po szczepieniu QLAIV w porównaniu do szczepienia IIV. W pierwszym z tych badań wykazano istotnie większą szansę wystąpienia grypy ogółem oraz dla szczepów typu A po zastosowaniu szczepionki QLAIV, natomiast w odniesieniu do grypy wywołanej szczepami B nie odnotowano istotnych różnic – należy jednak pamiętać o obniżonej efektywności szczepionek QLAIV w analizie przedstawionej w tym badaniu. W próbie kanadyjskiej odnotowano podobną efektywność obu szczepionek, OR = 0,78 (95% CI: 0,49; 1,24). Istotne statystycznie wyniki odnotowano w przypadku poszczególnych szczepów wirusa – szczepionka QLAIV była mniej efektywna w zapobieganiu grypy wywołanej wirusem A/H3N2, OR = 1,63 (95% CI: 1,03; 2,56), natomiast była istotnie bardziej efektywna w zapobieganiu grypie wywołanej przez wirusy ze szczepów B: OR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,69).

Wnioski

Czterowalentna, żywa atenuowana donosowa szczepionka przeciw grypie Fluenz Tetra® (QLAIV) jest nie mniej immunogenna w zakresie każdego zawartego w szczepionce szczepu w porównaniu do atenuowanych szczepionek trójwalentnych (TLAIV) oraz o podobnym profilu bezpieczeństwa. Dalsza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badań z randomizacją dla szczepionki TLAIV wykazała istotnie wyższą efektywność szczepienia w odniesieniu do grypy po-

twierdzonej wirusologicznie w porównaniu do placebo, a także szczepionek inaktywowanych, przy zachowaniu podobnego i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Także badania prowadzone w ramach oceny rzeczywistej efektywności szczepienia w kolejnych sezonach grypowych również wskazywały na korzystny efekt szczepionek żywych, atenuowanych, w szczególności względem wirusów linii B.

Zastosowanie szczepionki LAIV i donosowa droga jej podania naśladuje naturalną infekcję wirusem grypy i pozwala na przebycie wszystkich etapów odpowiedzi immunologicznej. Refundacja w polskich warunkach produktu Fluenz Tetra® w populacji dzieci w wieku 24-60 miesięcy, pozwalającego na łatwą i bezbolesną aplikację, może nie tylko zapewnić odporność indywidualną w tej grupie wiekowej (postępowanie zalecane przez wytyczne kliniczne), ale również dzięki poprawie wyszczepialności wpłynąć na rozwój odporności zbiorowiskowej w populacji.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Fluenz Tetra®, czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie w populacji zdrowych dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, bez przeciwskażeń do wykonania szczepień przeciw grypie określonych w zapisach ChPL.

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 leku, 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 zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 25.01.2019 r.) celem potwierdzenia trafności przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego i potwierdzenia, że włączono wszystkie opublikowane badania RCT:

- International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (ISIRV) - Options for the Control of Influenza – rok 2016;
- International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management – rok 2018;
- International Influenza Meeting – z lat 2018, 2014, 2012, 2010;
- Annual NIAID Centers of Excellence for Influenza Research and Surveillance Network Meeting – z lat 2018-2010;
- Influenza Vaccines For The World – rok 2012.

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. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii

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

Przy budowaniu strategii wyszukiwania wzięto pod uwagę złożoność problemu decyzyjnego i rozbudowany sposób oceny klinicznej, wynikający z faktu, że dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra®, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa, a jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra (ChPL Fluenz Tetra® 2018).

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej (QLAIV), tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Ponadto strategia umożliwiała odnalezienie badań klinicznych z randomizacją porównujących TLAIV versus szczepionki inaktywowane oraz placebo/brak szczepienia. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

Wyszukiwanie przeprowadzono do 25 stycznia 2019 roku.

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

Nr	Kwerendy
1	("caiv-t"[all] OR caiv[all])
2	(laiv[all] OR tlaiv[all])
3	flumist[all]
4	fluenz[all]
5	"cold-adapted"[all]
6	live attenuated[all]
7	intranasal[all]
8	(#5 OR #6 OR #7)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nr	Kwerendy
9	influenza[all] OR antiinfluenza[all] OR "anti-influenza"[all]
10	(vaccination[all] OR vaccine[all])
11	(#9 AND #10)
12	(#8 AND #11)
13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
14	(#12 OR #13)
15	randomized controlled trial[pt]
16	random allocation[mh]
17	random*[tiab]
18	controlled[tiab]
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18
20	#14 AND #19
21	quadrivalent[all] OR qiv[all]
22	tetra[all]
23	(#21 OR #22)
24	#14 AND #23
25	#20 OR #24
26	qlaiv[all] OR "caiv-q"[all]
27	effectiveness[all]
28	(#14 AND #27)
29	(#25 OR #26 OR #28)

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

Nr	Kwerendy
1	(laiv OR tlaiv) AND [embase]/lim
2	('caiv-t' OR caiv) AND [embase]/lim
3	flumist AND [embase]/lim
4	fluenz AND [embase]/lim
5	'cold adapted' AND [embase]/lim
6	live AND attenuated AND [embase]/lim
7	intranasal AND [embase]/lim
8	#5 OR #6 OR #7

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nr	Kwerendy
9	(influenza OR antiinfluenza OR 'anti influenza') AND [embase]/lim
10	(vaccination OR vaccine) AND [embase]/lim
11	#9 AND #10
12	#8 AND #11
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4
14	#12 OR #13
15	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
16	randomization:de AND [embase]/lim
17	random*:ab,ti AND [embase]/lim
18	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18
20	#14 AND #19
21	(quadrivalent OR qiv) AND [embase]/lim
22	tetra AND [embase]/lim
23	#21 OR #22
24	#14 AND #23
25	#20 OR #24
26	(qlaiv OR 'caiv q') AND [embase]/lim
27	effectiveness AND [embase]/lim
28	#14 AND #27
29	#25 OR #26 OR #28

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

Nr	Kwerendy
1	laiv OR tlaiv
2	'caiv-t' OR caiv
3	flumist
4	fluenz
5	'cold-adapted'
6	live attenuated
7	intranasal
8	#5 OR #6 OR #7

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nr	Kwerendy
9	influenza OR antiinfluenza OR 'anti-influenza'
10	vaccination OR vaccine
11	#9 AND #10
12	#8 AND #11
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4
14	#12 OR #13
15	qlaiv OR 'caiv-q'
16	#14 OR #15

Zakres czasowy objęty wyszukiwaniem do 25 stycznia 2019 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Fluenz Tetra 2018*). Schemat PICOS odzwierciedla złożoność problemu decyzyjnego i rozbudowany sposób oceny klinicznej, wynikający z faktu, że dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra®, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa, a jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra (*ChPL Fluenz Tetra® 2018*). Zaprezentowany schemat PICOS umożliwia włączenie badań porównujących QLAIV versus TLAIV w zakresie oceny immunogenności i bezpieczeństwa oraz versus szczepionki inaktywowane lub brak szczepienia/placebo w zakresie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa; a także badań porównujących TLAIV versus szczepionki inaktywowane lub brak szczepienia/placebo w zakresie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa; jak również badań bez względu na obecność randomizacji i grupy kontrolnej prezentujących rzeczywistą efektywność kliniczną i bezpieczeństwo QLAIV. Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> zdrowe dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia (2 do 5 lat), bez przeciwwskazań do szczepienia 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia (2 do 5 lat)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>produktem leczniczym Fluenz Tetra® określonymi w ChPL</p> <ul style="list-style-type: none"> dopuszczano badania w populacji dzieci w zakresie wiekowym innym niż od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, pod warunkiem, że część ocenianej populacji spełniała kryterium wiekowe 	<p>z przeciwskazaniami do szczepienia produktem leczniczym Fluenz Tetra® określonymi w ChPL[^]</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci z innych grup wiekowych (<24 miesiąca życia lub >60 miesiąca życia) dorośli
<p>Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> szczepionka czterowalentna żywa atenuowana (QLAIV), podawana donosowo, zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluenz Tetra®/ Flumist Quadrivalent® szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV) – Fluenz®/ Flumist® (badania umożliwiające porównanie z brakiem szczepienia/placebo lub TIV) 	<ul style="list-style-type: none"> QLAIV niezgodna z zaleceniami dla półkuli północnej Szczepionki, w których procesie produkcyjnym wykorzystywano Master Donor Strains pochodzące z tzw. linii wirusów rosyjskich Russian-backbone LAIV, (A/Russian/134/57 (H2N2) i B/USSR/60/69) – w ocenianych szczepionkach wykorzystywany jest Master Donor Strains z linii Ann Arbor-backbone LAIV (A/Ann Arbor/6/60 H2N2 i B/Ann Arbor/1/66 backbones)
<p>Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluenz®/ Flumist®, szczepionka czterowalentna inaktywowana (QIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej, szczepionka trójwalentna inaktywowana (TIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej, brak szczepienia/PBO 	<ul style="list-style-type: none"> szczepionka monowalentna, bivalentna TLAIV, TIV, QIV niezgodne z zaleceniami dla półkuli północnej
<p>Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> dla porównania QLAIV vs TLAIV: ocena immunogenności (GMT, GMFR, stosunek GMT, serokonwersja/seroodpowiedź, seroprotekcja), ocena skuteczności klinicznej, ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane spodziewane, ang. <i>solicited</i>, oraz zdarzenia pojawiające się spontanicznie w okresie 28 dni obserwacji po szczepieniu, ang. <i>unsolicited</i>, ciężkie zdarzenia niepożądane, SAEs, i przypadki wystąpienia przewlekłych chorób w okresie 180 dni po szczepieniu) dla porównania QLAIV vs QIV lub PBO/brak szczepienia oraz TLAIV vs TIV lub PBO/brak szczepienia: ocena skuteczności klinicznej (zmniejszenie ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego i powikłań ze strony układu oddechowego, efektywność szczepionki, przeżycie całkowite, jakość życia), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane po podaniu szczepionki) 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż uwzględniane punkty końcowe

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>badania bez randomizacji oceniające QLAIV</u>: ocena skuteczności (efektywność szczepionki, grypa potwierdzona wirusologicznie), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie okresu obserwacji po podaniu szczepionki) 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Fluenz Tetra – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, w formie pełnotekstowej • Poszerzona ocena – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej, prezentujące porównania: <ul style="list-style-type: none"> – TLAIV vs TIV – TLAIV vs QIV – TLAIV vs brak szczepienia/PBO 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT prezentujące porównanie TIV vs PBO lub QIV vs PBO • Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne
	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne: z metaanalizą danych włączonych badań, opracowania bez metaanalizy, ale ukierunkowane na ocenę QLAIV w populacji dzieci; • W przypadku braku PS spełniających powyższe założenia poszukiwano przeglądów systematycznych z metaanalizą oceniających TLAIV w porównaniu do szczepionki inaktywowanej albo placebo/braku szczepienia, w populacji dzieci, z uwzględnieniem wyników w obrębie populacji dzieci w wieku 24 miesięcy do 60 miesięcy (2 do 5 lat) 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny • Przeglądy systematyczne oceniające QLAIV w populacji osób dorosłych

[^] Przeciwwskazania do podania szczepionki Fluenz Tetra na podstawie ChPL Fluenz Tetra 2018:

- Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą (np. żelatynę), lub na gentamycynę (możliwe pozostałości śladowe);
- Ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja) na jaja lub białka jaja kurzego (np. albuminę jaja kurzego);
- Dzieci i młodzież z klinicznymi niedoborami odporności spowodowanymi chorobami, takimi jak: ostre i przewlekłe białaczki; chłoniak; objawowe zakażenie HIV; niedobory odporności komórkowej lub leczeniem dużymi dawkami kortykosteroidów. Produkt Fluenz Tetra nie jest przeciwwskazany do stosowania u osób z bezobjawowym zakażeniem HIV ani u osób otrzymujących miejscowo/wziewnie kortykosteroidy lub ogólnoustrojowo kortykosteroidy w małych dawkach ani u otrzymujących kortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w niewydolności nadnerczy;
- Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat leczone salicylanami, ze względu na związek zespołu Reye'a z salicylanami i infekcją grypy wywołaną wirusem typu dzikiego.

Ponadto:

Produktu Fluenz Tetra nie należy podawać dzieciom ani młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*). Wykonano przegląd doniesień konferencyjnych celem potwierdzenia, że odnaleziono wszystkie opublikowane badania RCT spełniające kryteria.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa żywej, atenuowanej, donosowej czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (QLAIV) w populacji dzieci, a w przypadku braku takich PS poszukiwano przeglądów systematycznych z metaanalizą oceniających TLAIV w porównaniu do szczepionki inaktywowanej albo placebo/braku szczepienia, w populacji dzieci, z uwzględnieniem wyników w obrębie populacji dzieci w wieku 24 miesięcy do 60 miesięcy (2 do 5 lat), 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*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały czterowalentną żywą atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV, z ang. *Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine*) w populacji zdrowych dzieci w wieku 24-60 miesięcy, bez przeciwwskazań do szczepienia. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy [REDAKTOWANE] 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 [REDAKTOWANE]

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (P.K., M.Ś.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, 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).

2.5 Analiza statystyczna

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

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).

W badaniach ocenę skuteczności szczepienia wyrażano przez parametr określany jako efektywności szczepienia VE (ang. *Vaccine Effectiveness*) wyrażoną w %, który ogólnie definiowano jako $100 \times (1 -$

OR), gdzie OR oznaczało iloraz szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzoną infekcją wirusem grypy do szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzonym brakiem infekcji wirusem grypy. Parametr liczony w ten sposób najczęściej dotyczył badań kliniczno-kontrolnych, gdzie uwzględniano chorych zgłaszających się do ośrodków z objawami grypopodobnymi, a następnie określano wstecznie status szczepienia. W niektórych badaniach (co zaznaczono w opisie wyników), w szczególności badaniach z randomizacją, parametr ten był modyfikowany - zamiast ilorazu szans, używano hazardu względnego (HR) bądź względnego ryzyka (RR), i oceniano prawdopodobieństwo wystąpienia grypy w grupie szczepionej do nieszczepionej. Pomimo różnic w definicji, ogólna interpretacja parametru pozostawała taka sama – wyższy wynik procentowy oznaczał większą efektywność szczepienia. W razie potrzeby, efektywność szczepienia przeliczano na pierwotne parametry (RR, HR lub OR), dzieląc VE przez 100 i odejmując od 1.

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Przeprowadzono wyszukiwanie przeglądów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie (QLAIV) w populacji zdrowych dzieci w wieku od 2 do 5 lat (24-60 mies.), w wyniku którego nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, które spełniałyby powyższe kryteria i które można by zakwalifikować do niniejszego raportu.

Wobec powyższego, poszerzono zakres wyszukiwania: przyjęto taką samą strategię jak dla badań pierwotnych, czyli poszukiwano przeglądów systematycznych, które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania żywych, atenuowanych szczepionek (LAIV, TLAIV) w porównaniu do inaktywowanych szczepionek trójwartentnych (TIV) lub placebo (PBO), na podstawie wyników badań RCT i obserwacyjnych.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 392 rekordy stanowiących badania wtórne. Wśród nich poszukiwano przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono metaanalizę danych z włączonych badań lub opracowań bez metaanalizy, ale ukierunkowanych na ocenę żywych szczepionek atenuowanych u zdrowych dzieci. Odnaleziono 24 opracowań potencjalnie spełniających przyjęte kryteria włączenia, które następnie analizowano w pełnym tekście. Ostatecznie do opisu włączono 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą:

- *Falkenhorst 2013* – ocena skuteczności, bezpieczeństwa i reaktogenności trójwartentnej, żywej szczepionki atenuowanej (TLAIV) w porównaniu do trójwartentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (TIV) w populacji dzieci w wieku 2-17 lat,
- *DiazGranados 2012* – ocena skuteczności sezonowego szczepienia LAIV przeciw grypie w populacji dzieci i dorosłych (*non-elderly*),
- *Norhayati 2017* – ocena skuteczności szczepienia LAIV przeciw grypie w zakresie redukcji częstości zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (AOM) u noworodków i dzieci (6 mies. – 6 r.ż.),
- *Osterholm 2012* – ocena skuteczności zarejestrowanych w USA szczepionek przeciwko grypie (LAIV, TIV) wśród zdrowych pacjentów z podziałem na grupy wiekowe (w tym populacja dzieci w wieku 6 mies. - 7 lat),

- *Jefferson 2018* – ocena skuteczności szczepienia LAIV przeciw grypie w populacji zdrowych dzieci (< 16 r.ż.) w porównaniu do placebo lub braku interwencji,
- *Breteler 2013* – ocena skuteczności szczepienia LAIV przeciw grypie w populacji dzieci w wieku 2 – 17 lat w krajach o niskim i średnim dochodzie,
- *Caspard 2017b* – ocena efektywności klinicznej żywej, atenuowanej szczepionki przeciw grypie (LAIV) wśród dzieci.

Na podstawie włączonych opracowań można stwierdzić, że szczepienie szczepionką przeciw grypie w zakresie skuteczności charakteryzuje się przede wszystkim:

- istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości zachorowania na grypę potwierdzoną w badaniach laboratoryjnych wśród dzieci w wieku od 6 mies. do 6 lat w przypadku zastosowania TLAIV w porównaniu do szczepienia trójwartną, inaktywowaną szczepionką przeciwko grypie (TIV) (metaanaliza w przeglądzie systematycznym *Falkenhorst 2013*);
- istotnym statystycznie zmniejszeniem odsetka zachorowań na grypę wśród dzieci w wieku < 16 lat szczepionych LAIV w porównaniu do placebo oraz braku interwencji. W przeglądzie systematycznym *Jefferson 2018* udowodniono również znaczące obniżenie ryzyka pojawienia się objawów grypopodobnych wśród pacjentów szczepionych LAIV w porównaniu do placebo (metaanaliza). Wnioskowanie to zostało także potwierdzone w przeglądzie *Osterholm 2012*, w którym wykazano istotnie zmniejszone ryzyko zachorowania na grypę wśród dzieci w wieku od 6 mies. do 7 lat, które zostały zaszczepione LAIV w porównaniu do placebo lub braku szczepienia oraz w przeglądzie *Breteler 2013*, w którym wykazano skuteczność LAIV w zakresie redukcji częstości zachorowania na grypę potwierdzonego w badaniach laboratoryjnych wśród dzieci z krajów o średnich dochodach;
- zmniejszeniem ryzyka zapalenia ucha środkowego wśród pacjentów szczepionych przeciw grypie w porównaniu do placebo lub braku szczepienia, jednak różnica pomiędzy ocenianymi grupami nie była istotna statystycznie. W tym samym przeglądzie systematycznym – *Norhayati 2017* – odnotowano istotnie statystycznie rzadsze stosowanie antybiotyków wśród dzieci w wieku od 6 mies. do 6 lat szczepionych przeciwko grypie. Należy zwrócić uwagę, że powyższe wnioski zostały oparte o wyniki badań, które oceniały ogółem szczepienia przeciwko grypie (LAIV i TIV). Porównanie skuteczności szczepionki LAIV w stosunku do placebo w zakresie zmniejszenia częstości występowania ostrego zapalenia ucha środkowego przedstawiono

w przeglądzie *Breteler 2013*, a różnica pomiędzy ocenianymi grupami była istotna statystycznie (*Breteler 2013*), podobnie jak w przeglądzie *Jefferson 2018*;

Z kolei, analiza bezpieczeństwa stosowania szczepienia przeciw grypie wykazała:

- znaczące zmniejszenie częstości występowania klinicznie istotnych świstów oddechowych wśród dzieci w wieku od 6 mies. do 6 lat szczepionych TLAIV w porównaniu do TIV (*Falkenhorst 2013*). Należy zwrócić uwagę, że powyższy wniosek został opracowany na podstawie jednego badania – *Belshe 2007*.
- istotnie rzadsze występowanie gorączki oraz wodnistego wycieku z nosa (*rhinorrhoea*) wśród dzieci w wieku od 6 mies. do 6 lat, szczepionych przeciwko grypie w porównaniu do placebo lub braku interwencji (metaanaliza w przeglądzie systematycznym *Norhayati 2017*).

W ramach przeglądów systematycznych bez metaanalizy do niniejszego raportu włączono badania: *Caspard 2017b*, *Ray 2017* oraz *Andersohn 2014*. W badaniu *Caspard 2016* oceniano skuteczność żywych, atenuowanych szczepionek przeciwko grypie w populacji dzieci zaszczepionych ponownie. Wykazano znacznie większą skuteczność LAIV w dwóch następujących po sobie sezonach grypowych w porównaniu do placebo. W przeglądzie *Ray 2017* oceniano efektywność kliniczną czterowalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (QIV) w porównaniu do trójwalentnej, inaktywowanej szczepionki (TIV). Autorzy wykazali, że QIV odpowiada za większą redukcję liczby przypadków zachorowań na grypę, hospitalizacji oraz zgonów w porównaniu do TIV. Publikacja *Andersohn 2014* stanowiła przegląd efektywności klinicznej trójwalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie w populacji dzieci (< 18 r.ż.). Dowiedziono, że szczególnie w grupie dzieci w wieku od 6 mies. do 7 lat, szczepienie TLAIV jest skuteczniejsze niż TIV lub placebo.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych zawierających metaanalizę wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które analizowano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;

- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;
- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędu publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dot. przeglądów z metaanalizą).

Informacje dotyczące kluczowych domen w przeglądach systematycznych z metaanalizą, zestawiono w poniższej tabeli. Kompletny zestaw 16 pytań narzędzia AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie włączonych przeglądów, znajduje się w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizami.

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017b
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]						
SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane, Central Register of Controller Trials, Cochrane Data-base of Systematic Review Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji.	SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: Medline, Embase Ponadto, przeszukiwano badania prezentowane na większych medycznych konferencjach przeprowadzonych w latach 2009, 2010 i 2011. Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji	SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Web of Science, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji oraz kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi produkującymi szczepionki przeciwko grypie w celu identyfikacji badań w toku i nieopublikowanych wyników.	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy: Medline	SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji, portal Vaccine Adverse Event Reporting System oraz kontaktowano się z firmami produkującymi szczepionki oraz autorami badań w celu uzyskania informacji na temat innych badań w toku.	SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy: Medline Dodatkowo przeglądano strony internetowe agencji rządowych oraz agencji zdrowia publicznego w krajach dystrybuujących LAIV
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]						

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017b
NIE SPEŁNIONO W opracowaniu nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie	SPEŁNIONO W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I ²	SPEŁNIONO Heterogeniczność oceniano w dwóch krokach: ocena ocywistych heterogeniczności porównując populacje, metodykę, interwencje oraz punkty końcowe, a następnie ocena heterogeniczności statystycznej w teście I ²	SPEŁNIONO W przeglądzie testowano homogeniczność wyników OR za pomocą statystyki testowej Breslow-Day	SPEŁNIONO W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I ²	SPEŁNIONO W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I ² (I ² > 40%)	NIE SPEŁNIONO W opracowaniu nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie
<p>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:</p> <p><u>dla badań RCT</u></p> <p>zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,</p> <p><u>dla badań bez randomizacji</u></p> <p>czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]</p>						
SPEŁNIONO RoB oceniano z wykorzystaniem narzędzia GRADE	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO RoB oceniane z wykorzystaniem narzędzia opisanego w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO RoB oceniane z wykorzystaniem narzędzia opisanego w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>	SPEŁNIONO RoB oceniane z wykorzystaniem narzędzia opisanego w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> . NOS (<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>) została użyta do oceny RoB badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych.	NIE SPEŁNIONO
<p>Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]</p>						
SPEŁNIONO We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach, ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako	NIE SPEŁNIONO Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	SPEŁNIONO Do badania włączono w większości badania, których ryzyko RoB oceniono na niskie. Dwa badania zakwalifikowane do analizy ocenio-	NIE SPEŁNIONO Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	SPEŁNIONO Do przeglądu włączono badania, które oceniono na wysokie ryzyko pod względem możliwości wystąpienia błędu systematycznego.	NIE SPEŁNIONO Większość z włączonych do analizy badań cechowała się wysokim ryzykiem błędu systematycznego, szczególnie w zakresie przeprowadzonej	NIE SPEŁNIONO Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017b
niskie.		no na wysokie ryzyko błędu systematycznego w zakresie niekompletności publikowanych wyników (<i>incomplete outcome data</i>)		W poszczególnych częściach raportu dotyczących opisu badań włączonych do przeglądu autorzy odnosili się do wpływu RoB.	randomizacji oraz zaślepienia	
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]						
SPEŁNIONO						
NIE SPEŁNIONO Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.	SPEŁNIONO Zaplanowano wizualną oceną ryzyka błędu publikacji za pomocą wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) oraz testu Eggera.	SPEŁNIONO Zaplanowano wykonanie wykresu lejkowego „ <i>funnel plot</i> ” w celu oceny ryzyka RoB publikacji, jednak ze względu na to, że w poszczególnych porównaniach uwzględniono zbyt małą liczbę badań, taka ocena nie była możliwa.	NIE SPEŁNIONO Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Ze względu na ograniczoną liczbę badań w zakresie poszczególnych porównań, ocena RoB publikacji nie miała zastosowania.	NIE SPEŁNIONO Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.	NIE SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	WYSOKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Jakość metodologiczna przeglądów systematycznych z metaanalizą została uznana w pięciu przypadkach za krytycznie niską (*Falkenhorst 2013, DiazGranados 2012, Osterholm 2012, Breteler 2013, Caspard 2017b*), w jednym za niską (*Jefferson 2018*) oraz w jednym za wysoką (*Norhayati 2017*). W przeglądach *Falkenhorst 2013, DiazGranados 2012, Osterholm 2012* oraz *Breteler 2013* obniżono ocenę jakości badań ze względu na brak wcześniej zdefiniowanego protokołu badania. Ponadto, w publikacji *Osterholm 2012* i *Caspard 2017b* przeszukiwano tylko jedną bazę danych – *Medline*. W przeglądach *Falkenhorst 2013, DiazGranados 2012, Breteler 2013* i *Caspard 2017b* nie zamieszczono informacji na temat przyczyn wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście, dlatego obniżono ocenę jakości powyższych przeglądów. Dodatkowo, w przeglądzie *Falkenhorst 2013* i *Caspard 2017b* nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie. Jedynie w przeglądach *Norhayati 2017, Jefferson 2018* i *Breteler 2013* przeprowadzono ocenę ryzyka błędu systematycznego w oparciu o narzędzie opisane w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, a wpływ potencjalnego RoB w badaniach pierwotnych został uwzględniony przy interpretacji wyników przeglądu i/lub różnic w wynikach pomiędzy badaniami pierwotnymi w przeglądach *Norhayati 2017* i *Jefferson 2018*. W celu oceny RoB publikacji wykonanie wykresu lejkowego i/lub testu Egger'a zostało zaplanowane w przeglądach *DiazGranados 2012* i *Norhayati 2017*.

W przypadku przeglądu systematycznego zawierającego wyłącznie zestawienie wyników poszczególnych badań, w ocenie jego jakości uwzględniono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia;
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione;
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania;
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków;
- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia.
- Jakość wszystkich trzech włączonych w niniejszym raporcie przeglądów bez metaanalizy uznano za krytycznie niską.

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Caspard 2016</i>	+	–	+	–	–	KRYTYCZNIE NISKA
<i>Ray 2017</i>	+	–	–	+	–	KRYTYCZNA NISKA
<i>Andersohn 2014</i>	+	–	–	+	–	KRYTYCZNIE NISKA

Wszystkie włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone, zarówno w przypadku QLAIV, jak i TLAIV. Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności żywej, atenuowanej szczepionki u dzieci.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy z metaanalizą, w tym sieciową				
<p>Falkenhorst 2013</p> <p>ocena skuteczności, bezpieczeństwa i reaktywności trójwalentnej, żywej szczepionki atenuowanej (TLAIV) w porównaniu do trójwalentnej, inaktywowanej szczepionki (TIV) w populacji dzieci w wieku 2-17 lat</p> <p><u>konflikt interesów</u>: trzech autorów zgłosiło potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie przedstawiono informacji</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: <i>PubMed, Embase, Cochrane, Central Register of Controller Trials, Cochrane Database of Systematic Review</i></p> <p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Ograniczenia językowe: brak</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: trójwalentna, żywa szczepionka atenuowana przeciwko grypie (TLAIV)</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: pacjenci w wieku 2-17 lat</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT lub obserwacyjne przeprowadzone w populacji pacjentów w wieku 2-17 lat</p> <p>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Badania włączone do oceny TLAIV: <i>Belshe 2007, Fleming 2006, Ashkenazi 2006</i>.</p> <p>Ponadto, w przeglądzie uwzględniono również dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w publikacji <i>Ambrose 2010</i>, która stanowiła analizę przeprowadzoną na podstawie danych z badań: <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i>.</p> <p>W opracowaniu opisano jedno badanie (<i>Fleming 2006</i>), które nie zostało włączone do niniejszego raportu, ze względu na populację niespełniającą założonych kryteriów selekcji (wiek: 6 – 17 lat)</p>	<p>Populacja dzieci w wieku 6 mies. – 6 lat</p> <p><u>Skuteczność szczepionki w zakresie częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy (metaanaliza); TLAIV vs TIV</u> (metaanaliza) uwzględniała wyniki 2 badań wykluczonych z niniejszego raportu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR=0,47 (95% CI: 0,39; 0,55), IS <p><u>Bezpieczeństwo</u> (TLAIV vs TIV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Belshe 2007</i>: <ul style="list-style-type: none"> o MSW (dzieci nieszczepione < 24 mies. życia): RR=1,60 (95% CI: 1,05; 2,44), IS o hospitalizacja w ciągu 180 dni: RR=2,33 (95% CI: 1,36; 4,01), IS • <i>Fleming 2006</i>: <ul style="list-style-type: none"> o świsty oddechowe[^]: 19,5% vs 23,8%, p=0,02, IS 	<p>U dzieci w wieku 2 – 6 lat ze wskazaniami do sezonowego szczepienia przeciwko grypie, autorzy przeglądu rekomendują stosowanie TLAIV, jeśli nie ma przeciwwskazań.</p> <p>W grupie pacjentów 7 – 17 lat preferuje się stosowanie zarówno TLAIV, jak i TIV.</p> <p>Autorzy podkreślają, że donosowa forma szczepienia potencjalnie może zwiększyć akceptację corocznego szczepienia w grupach zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem grypy.</p>
<p>DiazGranados 2012</p> <p>ocena skuteczności sezonowego szczepienia przeciwko grypie w populacji dzieci i dorosłych (<i>non-elderly</i>), ocena wpływu typu szczepionki, wieku szczepienia, stopnia</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukiwane bazy danych: <i>Medline, Embase</i></p> <p>Ponadto, przeszukiwano badania prezentowane na większych medialnych konferencjach przeprowa-</p>	<p>Do przeglądu włączono 30 badań oceniających skuteczność szczepień sezonowych, które zostały poddane przynajmniej jednej analizie. Do oceny skuteczności żywych szczepionek atenuowanych włączono</p>	<p>Populacja dzieci</p> <p><u>Skuteczność szczepienia, wyniki dla wszystkich szczepów wirusa (metaanaliza), LAIV vs kontrola; RR (95% CI):</u></p>	<p>Autorzy przeglądu wskazują na skuteczność szczepienia przeciwko grypie, podkreślając zależność od wielu zmiennych, do których zalicza się: rodzaj szczepionki, wiek szczepienia, stopień dopasowania krążą-</p>

Fluencz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>dopasowania krążących szczepów wirusa do zawartych w szczepionce, rodzaju grypy (A lub B), metody oceny przypadku (PCR, hodowla wirusa czy serologia) na ocenę skuteczności szczepionki</p> <p><u>konflikt interesów</u>: dwóch autorów przeglądu było równocześnie pracownikami Sanofi Pasteur</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie przedstawiono informacji</p>	<p>dzonych w latach 2009, 2010 i 2011. Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Ograniczenia językowe: uwzględniano badania w językach: angielski, francuski, hiszpański, rosyjski</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana Interwencja</u>: szczepienie sezonowe (dojelitowe inaktywowane, żywe atenuowane donosowe, adjuwantowe lub rekombinowane) • <u>Oceniana populacja</u>: dzieci i dorośli (<i>non-elderly</i>), zdrowi • <u>Rodzaj badań</u>: RCT lub <i>quasi</i>-RCT • <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność 	<p>badania: <i>Belshe 1998, Belshe 2000, Gruber 1996, Lum 2010, Tam 2007, Vesikari 2006</i>.</p> <p>W niniejszym opracowaniu nie uwzględniono publikacji <i>Gruber 1996</i> oraz <i>Lum 2010</i> ze względu na interwencje, które nie spełniały założonych w raporcie kryteriów selekcji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Wszystkie szczepy</u> (<i>regardless of matching</i>): 0,20 (0,13; 0,30), IS • <u>Szczepy dopasowane</u> (<i>matched strains</i>): 0,15 (0,09; 0,23), IS • <u>Szczepy niedopasowane</u> (<i>not-matched strains</i>): 0,40 (0,19; 0,80), IS • <u>Szczepy dobrze dopasowane</u> (<i>good-match season</i>): 0,12 (0,08; 0,17), IS • <u>Szczepy słabo dopasowane</u> (<i>poor-matched seasons</i>): 0,50 (0,32; 0,78), IS 	<p>cych szczepów wirusów do zawartych w szczepionce, rodzaj grypy, metoda oceny przypadku.</p>
<p>Norhayati 2017</p> <p>ocena skuteczności szczepienia przeciwko grypie w redukcji zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (AOM) u noworodków i dzieci (6 mies. – 6 r.ż.)</p> <p><u>konflikt interesów</u>: nie zgłoszono</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie przedstawiono informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Web of Science, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov</i> <p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji oraz kon-</p>	<p>Do przeglądu zakwalifikowano 11 badań włączonych do syntezy jakościowej, w tym 7 badań, które ocenianych LAIV: <i>Belshe 2000, Bracco 2009, Gruber 1996, Lum 2010, Świerkosz 1994, Tam 2007, Vesikari 2006</i>.</p> <p>W opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które nie zostały opisane w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów selekcji: <i>Gruber 1996, Lum 2010, Świerkosz 1994, Tam 2007</i>.</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Dzieci w wieku 6 mies. – 6 lat (szczepienie przeciwko grypie vs placebo/brak szczepienia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>≥ 1 epizod AOM</u> (metaanaliza); szczepienie przeciwko grypie vs kontrola; RR=0,84 (95% CI: 0,69; 1,02), NS – metaanaliza przeprowadzona na podstawie 4 badań (<i>Clements 1995, Hoberman 2003, Lum 2010, Vesikari 2006</i>) • <u>częstość stosowania antybiotyków</u> 	<p>Autorzy wykazali 4% zmniejszenie ryzyka ostrego zapalenia ucha środkowego oraz około 11% zmniejszenie częstości stosowania antybiotyków. Oceniono, że dane dotyczące bezpieczeństwa są niewystarczające, aby wykazać, że udowodnione korzyści są zrównoważone przez poważne zdarzenia niepożądane.</p>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>taktowano się z firmami farmaceutycznymi produkującymi szczepionki przeciwko grypie w celu identyfikacji badań w toku i nieopublikowanych wyników.</p> <p>Data przeprowadzenia wyszukiwania: 15 luty 2017 r.</p> <p>Ograniczenia językowe: brak</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: szczepienie przeciwko grypie: szczepionki żywe i inaktywowane, monowalentne i poliwalentne, jedno- lub wielodawkowe, dowolny sposób podania • <u>Oceniana populacja</u>: noworodki i dzieci (6 mies. – 6 r.ż.) z lub bez nawracających AOM w wywiadzie • <u>Rodzaj badań</u>: RCT • <u>Ocena Amstar 2</u>: wysoka wiarygodność 		<p>(metaanaliza); szczepienie przeciwko grypie vs kontrola; RR=0,70 (95% CI: 0,59; 0,83), IS – metaanaliza przeprowadzona na podstawie 2 badań (<i>Marchisio 2002, Vesikari 2006</i>)</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że metaanaliza skuteczności szczepionki przeciwko grypie została przeprowadzona na podstawie wyników badań, z których tylko <i>Vesikari 2006</i> jest włączony do niniejszego raportu, a reszta została wykluczona ze względu na nie spełnienie kryteriów selekcji.</p> <p><u>Bezpieczeństwo (metaanaliza)</u></p> <p>Dzieci w wieku 6 mies. – 6 lat</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>gorączka</u>: RR=1,15 (95% CI: 1,06; 1,24), IS – metaanaliza przeprowadzona na podstawie 7 badań (<i>Bracco 2009, Gruber 1996, Kosalaraksa 2015, Lum 2010, Świerkosz 1994, Tam 2007, Vesikari 2006</i>) • <u>wodnisty wyciek z nosa (rhinorrhoea)</u>: RR=1,17 (95% CI: 1,07; 1,29), IS – metaanaliza przeprowadzona na podstawie 6 badań (<i>Bracco 2009, Gruber 1996, Lum 2010, Świerkosz 1994, Tam 2007, Vesikari 2006</i>) 	

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Osterholm 2012</p> <p>ocena skuteczności zarejestrowanych w USA szczepionek przeciwko grypie (LAIV, TIV) wśród zdrowych pacjentów z podziałem na grupy wiekowe (w tym populacja dzieci w wieku 6 mies. do 7 lat)</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: Alfred P Sloan Foundation</p>	<p>• <u>Przeegląd systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: <i>Medline</i></p> <p>Kryteria językowe: angielski</p> <p>• <u>Oceniana Interwencja</u>: LAIV, TIV</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: zdrowi pacjenci w wieku od 6 mies.</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT, badania obserwacyjne</p> <p>• <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Do przeglądu systematycznego ogółem włączono 17 badań RCT. W analizie oceniającej skuteczność szczepionki LAIV wśród dzieci w wieku od 6 mies. do 7 lat uwzględniono 6 badań: <i>Belshe 1998, Belshe 2000, Vesikari 2006, Bracco 2009, Tam 2007, Lum 2010</i>.</p> <p>W niniejszym raporcie nie opisano jednego badania, które zostało uwzględnione w przeglądzie: <i>Lum 2010</i> ze względu na populację nie spełniającą kryteriów selekcji do niniejszego raportu (dzieci w wieku 11 – 24 mies.).</p>	<p>• <u>zapalenie gardła (pharyngitis)</u>: RR=1,00 (95% CI: 0,80; 1,25), NS – metaanaliza przeprowadzona na podstawie 3 badań (<i>Bracco 2009, Lum 2010, Vesikari 2006</i>)</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że metaanaliza bezpieczeństwa w powyższym przeglądzie systematycznym została przeprowadzona z uwzględnieniem badań, które nie zostały włączone do niniejszej analizy.</p> <p>Dzieci w wieku 6 mies. – 7 lat (LAIV vs PBO/brak szczepienia)</p> <p><u>Skuteczność szczepienia – ryzyko zachorowania na grype (metaanaliza)</u>, LAIV vs kontrola, n/N:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 235/6926 vs 697/4340, RR=0,21 (95% CI: 0,18; 0,24), p < 0,0001*, IS • skuteczność szczepienia: 83% (95% CI: 69; 91) <p>W metaanalizie nie uwzględniono jednego badania (<i>Bracco 2009</i>) ze względu na brak wystarczających danych. Ponadto, w metaanalizie zostało uwzględnione 1 badanie (<i>Lum 2010</i>), które nie zostało opisane w niniejszym raporcie ze względu na brak spełnienia kryteriów selekcji dotyczących populacji.</p>	<p>Autorzy sugerują, że szczepienie przeciwko grypie może osiągać 70-90% skuteczność w prewencji rozwinęcia laboratoryjnie potwierdzonej grypy wśród dzieci w wieku ≤ 7 lat po zastosowaniu szczepionki LAIV.</p>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Jefferson 2018</p> <p>ocena skuteczności szczepienia przeciwko grypie w populacji zdrowych dzieci (< 16 r.ż.) w porównaniu do placebo lub braku interwencji</p> <p>konflikt interesów: jeden z autorów przeglądu zgłosił potencjalny konflikt interesów</p> <p>źródło finansowania: nie przedstawione informacji</p>	<p>• Przegląd systematyczny:</p> <p>Przeszukiwane bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, WHO International Clinical Trials Registry Platform, Clinicaltrials.gov</i></p> <p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji, portal <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i> oraz kontaktowano się z firmami produkującymi szczepionki i autorami badań w celu uzyskania informacji na temat nieuwzględnionych badań w toku</p> <p>Ograniczenia językowe: brak</p> <p>Ostatnia data wyszukiwania: grudzień 2016</p> <p>• Oceniana Interwencja: szczepienie przeciwko grypie, niezależnie od dawki, sposobu przygotowania (włącznie ze szczepionkami nie zarejestrowanymi np. LAIV)</p> <p>• Oceniana populacja: zdrowe dzieci w wieku < 16 lat</p> <p>• Rodzaj badań: RCT, <i>quasi</i>-RCT, CCTs, badania kohortowe, kliniczno-kontrolne</p> <p>• Ocena Amstar 2: niska wiarygod-</p>	<p>Włączono 41 badań klinicznych do syntezy jakościowej. Do przeglądu zakwalifikowano 8 badań RCT oceniających LAIV vs placebo lub brak interwencji:</p> <p>• Ocenę skuteczności LAIV w populacji dzieci w wieku 2 – 6 lat oceniono na podstawie badań: <i>Tam 2007, Brooks 2016, Belshe 1998, Vesikari 2006, Clover 1991, Belshe 2000a</i>.</p> <p>Ze względu na brak spełnienia kryteriów selekcji założonych w niniejszym raporcie, badania <i>Brooks 2016, Clover 1991</i> nie zostały opisane w tym dokumencie.</p>	<p>Dzieci < 16 lat</p> <p>• Ryzyko zachorowania na grypie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ LAIV vs PBO: RR=0,22 (95% CI: 0,11; 0,41), IS ○ LAIV vs PBO/brak interwencji (populacja dzieci 2-6 lat): RR=0,22 (95% CI: 0,12; 0,39), IS <p>• Objawy grypopodobne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ LAIV vs PBO; RR=0,69 (95% CI: 0,60; 0,80), IS ○ LAIV vs PBO/brak interwencji (populacja dzieci 2-6 lat): RR=0,67 (95% CI: 0,57; 0,77), IS <p>• Zapalenie ucha środkowego; LAIV vs PBO; RR=0,98 (95% CI: 0,95; 1,01), NS</p> <p>• Nieobecność w szkole; LAIV vs PBO: RR=0,51 (95% CI: 0,22; 1,19), NS – punkt końcowy oceniany na podstawie jednej publikacji <i>Khan 1996</i>, która nie została opisana w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów selekcji do raportu</p> <p>• Odsetek opuszczonych dni w pracy (rodzice); LAIV vs PBO: RR=0,69 (95% CI: 0,46; 1,03), NS</p> <p>• Ilość przepisanych leków; LAIV vs PBO: RR=0,99 (95% CI: 0,87; 1,12),</p>	<p>Autorzy wykazali, że wśród dzieci w wieku 3 – 16 lat stosowanie szczepień LAIV prawdopodobnie redukuje ryzyko grypy w sezonie grypowym. W porównaniu do placebo, szczepienie LAIV zmniejsza ryzyko laboratoryjnie potwierdzonej grypy z 18 do 14%, a objawów grypopodobnych z 17 do 12%. Autorzy podkreślają konieczność analizy bezpieczeństwa interwencji ze względu na niewystarczający opis zdarzeń niepożądanych we włączonych badaniach.</p>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	ność		NS • <u>Ambulatoryjne leczenie z powodu zapalenia płuc i grypy; LAIV vs PBO: RR=0,76 (95% CI: 0,59; 0,98), IS</u>	
Breteler 2013 ocena efektywności klinicznej sezonowych szczepionek przeciwko grypie A (H1N1) 2009 w krajach o niskim i średnim dochodzie (LMIC) <u>konflikt interesów</u> : autorzy nie zgłosili konfliktu interesów <u>źródło finansowania</u> : United States of America Center for Disease Control and Prevention Grant	<p>• <u>Przeгляд systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Embase, Cochrane</i> Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji Ograniczenia językowe: angielski, francuski, hiszpański lub portugalski Ostatnia data wyszukiwania: 27 październik 2011 (<i>Embase</i>), 15 sierpień 2011 (<i>PubMed</i>), 13 lipiec 2011 (<i>Cochrane</i>)</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: szczepienie przeciwko grypie (szczepionki żywe i inaktywowane)</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: ogólna</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT, badania obserwacyjne</p> <p>• <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska</p>	<p>Do analizy włączono 41 badań, w tym 26 RCT. Wśród prób klinicznych uwzględniających populację dzieci najbardziej zbliżoną do populacji docelowej niniejszego raportu uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wu 2010</i> – dzieci > 4 r.ż. • <i>Bracco 2009</i> – 6 mies. – 3 lata • <i>Tam 2007</i> – 1 rok – 3 lat • <i>Jianping 1999</i> – 3 lata – 6 lat • <i>Rudenko 1996</i> – 3 lata – 14 lat • <i>Ozgur 2006</i> – 6 mies. – 5 lat <p>W niniejszym raporcie nie przedstawiono opisu badań: <i>Wu 2010, Jianping 1999, Rudenko 1996, Ozgur 2006</i> ze względu na niespełnienie kryteriów selekcji.</p>	<p>Skuteczność (populacja dzieci) <u>Skuteczność szczepionki w zakresie częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy (metaanaliza); LAIV vs PBO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 rok obserwacji: 72% (95% CI: 65; 77) • 2 lata obserwacji: 81% (95% CI: 69; 89) <p>powyższe dane zostały przedstawione bez uwzględnienia szczegółowej grupy wiekowej. Wyniki opracowane na podstawie badań: <i>Bracco 2009, Khan 1996, Tam 2007, Slepushkin 1993</i>, z których dwa nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie ze względu na brak spełnienia kryteriów selekcji.</p> <p><u>Częstość rozpoznania ILLI lub schorzeń układu oddechowego; LAIV vs PBO (dzieci)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 27% (95% CI: 21; 33), NS <p>powyższe dane zostały przedstawione bez uwzględnienia szczegółowej</p>	<p>Autorzy badania podkreślają skuteczność żywych szczepionek przeciwko grypie w zakresie redukcji częstości występowania zachorowania na grypę, potwierdzonego w badaniach laboratoryjnych wśród dzieci z krajów o średnich dochodach (MICs).</p>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Caspard 2017b</p> <p>ocena efektywności klinicznej żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie (LAIV) wśród dzieci w latach 2009-2010 do 2015-2016</p> <p><u>konflikt interesów</u>: wszyscy autorzy badania byli pracownikami MedImmune oraz posiadali udziały w firmie AstraZeneca</p> <p><u>źródło finansowania</u>: AstraZeneca</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: <i>Medline</i></p> <p>Dodatkowo przeglądano strony internetowe agencji rządowych oraz agencji zdrowia publicznego w krajach dystrybuujących LAIV, a także referencje włączonych publikacji</p> <p>Ograniczenia językowe: brak</p> <p>• <u>Oceniana Interwencja</u>: żywe, atenuowane szczepienia (monowalentne, trójwalentne, czterowalentne) przeciwko szczepom: A(H1N1), B, A(H1N1)pdm09, wszystkim</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: dzieci w wieku od 2 do 17 lat</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: badania obserwa-</p>	<p>Do meta-analizy włączono 24 badania, w tym 9 publikacji dotyczących oceny skuteczności czterowalentnej, żywej szczepionki atenuowanej przeciwko grypie (QLAIV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gaglani 2016</i> – dzieci w wieku 2 – 17 lat • <i>Cost 2014</i> – pacjenci w wieku 2 – 49 lat • <i>Flannery 2016</i> – dzieci w wieku 2-17 lat • <i>Helmeke 2015</i> – 2 – 7 lat • <i>Skowronski 2016</i> – 2 – 17 lat • <i>Ohmit 2016</i> – 2 – 17 lat • <i>Caspard 2016</i> – 2 – 17 lat • <i>Pebody 2015</i> – 2 – 7 lat • <i>Nohynek 2016</i> – dzieci w wieku 2 lat 	<p>grupy wiekowej. Wyniki opracowane na podstawie badań: <i>Khan 1996, Rudenko 1993, Rudenko 1996, Slepshkin 1993</i>, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów selekcji do przeglądu.</p> <p><u>Ostre zapalenie ucha środkowego; LAIV vs PBO; 1 rok obserwacji</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 21% (95% CI: 2; 36), IS <p><u>Skuteczność</u> (w zakresie częstości występowania potwierdzonej laboratoryjnie grypy)</p> <p><u>Skuteczność QLAIV przeciwko szczepom A(H1N1)pdm09</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 29% (95% CI: 14; 42) <p><u>Skuteczność QLAIV przeciwko szczepom A(H3N2)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15% (95% CI: -13; 36) <p><u>Skuteczność QLAIV przeciwko szczepom B</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% (95% CI: 57; 85) <p><u>Skuteczność QLAIV przeciwko wszystkim szczepom</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 33% (95% CI: 17; 46) 	<p>Autorzy wykazali, że efektywność szczepienia LAIV (TLAIV, QLAIV) w latach 2010-2011, 2012-2013 oraz 2013-2014 przeciwko szczepom A(H1N1)pdm09 była mniejsza niż szczepionek inaktywowanych.</p> <p>Autorzy przeglądu podkreślają konieczność przeprowadzenia badania mającego na celu określenie pierwotnej przyczyny występujących różnic w zakresie skuteczności szczepień przeciwko grypie w okresie przed i po pandemii szczepem wirusa grypy A(H1N1) w celu opracowania bardziej skutecznej szczepionki uwzględniającej powyższy szczep.</p>

Fluencz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>cyjne, kliniczno-kontrolne, kohortowe, TNCC</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność 	<p>Do niniejszego raportu nie włączono 6 z wyżej wymienionych badań klinicznych ze względu na brak spełnienia kryteriów selekcji do przeglądu.</p>		
Przeglądy bez metaanalizy				
<p>Caspard 2016</p> <p>ocena skuteczności żywych, atenuowanych szczepionek przeciwko grypie w populacji dzieci zaszczepionych ponownie oraz analiza łącznej skuteczności szczepionki LAIV w drugim sezonie</p> <p><u>konflikt interesów</u>: 4 autorów zgłosiło potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: MedImmune</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Embase</i> Ograniczenia językowe: angielski • <u>Oceniana interwencja</u>: żywa, atenuowana szczepionka przeciwko grypie (LAIV) • <u>Oceniana populacja</u>: dzieci (≤ 18 r.ż.), które otrzymały szczepienie LAIV lub placebo przez 2 kolejne sezony grypy • <u>Rodzaj badań</u>: RCT • <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność 	<p>Do analizy włączono cztery badania RCT: <i>Belshe 2000, Vesikari 2006, Bracco 2009, Tam 2007</i>, które zostały uwzględnione w niniejszym raporcie.</p>	<p>Skuteczność</p> <p><u>Skuteczność LAIV w zakresie częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy, antygenowo podobne szczepy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LAIV/LAIV vs PBO/PBO: 86,7 (95% CI: 76,8; 92,4) • LAIV/LAIV vs LAIV/PBO: 58,4 (95% CI: 28,3; 75,9) • LAIV/LAIV vs PBO/LAIV: 53,9 (95% CI: 17,4; 74,3) • LAIV/PBO vs PBO/PBO: 56,4 (95% CI: 37,0; 69,8) <p><u>Skuteczność LAIV w zakresie częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy, wszystkie szczepy wirusa grypy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LAIV/LAIV vs PBO/PBO: 76,6 (95% CI: 66,3; 83,7) • LAIV/LAIV vs LAIV/PBO: 27,6 (95% CI: 0,8; 47,2) • LAIV/LAIV vs PBO/LAIV: -3,2 (95% 	<p>Autorzy wykazali, że podanie szczepionki LAIV w dwóch kolejnych sezonach grypowych było skuteczniejsze od placebo. Autorzy przeglądu podkreślają, że podawanie szczepionki LAIV w 1 sezonie grypowy pozostawia szczątkową skuteczność w kolejnym sezonie, dlatego zastosowanie kolejnego szczepienia LAIV w sezonie grypowym 2 wiąże się ze znaczną skutecznością interwencji.</p>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			CI: -49,1; 28,5) • LAIV/PBO vs PBO/PBO: 40,7 (95% CI: 22,6; 54,6)	
Ray 2017 ocena efektywności klinicznej czterowalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (QIV) vs trójwalentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (TIV) <u>konflikt interesów</u> : 7 autorów badania zgłosiło potencjalny konflikt interesów <u>źródło finansowania</u> : GalaxoSmithKline Biologicals SA	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> • Dodatkowo przeglądano referencje włączonych publikacji. • Ograniczenia językowe: wykluczano prace w języku hiszpańskim • <u>Oceniana interwencja</u>: czterowalentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (QIV) • <u>Oceniana populacja</u>: pacjenci w każdym wieku • <u>Rodzaj badań</u>: nie sprecyzowano • <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność 	Do przeglądu włączono 27 badań klinicznych. W tym 4 badania oceniające efektywność szczepionki w populacji pediatrycznej: <i>Eichner 2014, Gerlier 2016, Uhart 2016, Jamotte 2016</i> . Wyżej wymienione publikacje nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie ze względu na brak spełnienia kryteriów selekcji do przeglądu.	Skuteczność QIV vs TIV <u>Liczba hospitalizacji, n/N</u> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Eichner 2014</i> (0 – 15 lat): bd. • <i>Gerlier 2016</i> (2 – 17 lat): 16 968/2 953 995 • <i>Uhart 2016</i> (2 – 17 lat): 348/219 163 • <i>Jamotte 2016</i> (5 – 17 lat): 11/11 824 <u>Liczba zgonów, n/N</u> : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Eichner 2014</i> (0 – 15 lat): bd. • <i>Gerlier 2016</i> (2 – 17 lat): 1 455/2 953 995 • <i>Uhart 2016</i> (2 – 17 lat): 4/219 163 • <i>Jamotte 2016</i> (5 – 17 lat): 0/11 824 	Autorzy podkreślają, że czterowalentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie może odpowiadać za zmniejszenie liczby przypadków zachorowań na grype, hospitalizacji oraz zgonów w porównaniu do TIV.
Andersohn 2014 ocena efektywności klinicznej trójwalentnej, żywej, atenuowanej, donosowej szczepionki przeciwko grypie wśród dzieci do 18 r.ż. <u>konflikt interesów</u> : autorzy nie zgłosili konfliktu interesów <u>źródło finansowania</u> : AstraZeneca	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: bd. • Dodatkowo przeglądano referencje włączonych publikacji. • Ograniczenia językowe: angielski, niemiecki • <u>Oceniana interwencja</u>: TLAIIV 	Do przeglądu włączono 37 badań, które oceniały efektywność kliniczną LAIV.	Dzieci w wieku 6 mies. do 7 lat Skuteczność: <u>Skuteczność szczepionki w zakresie częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy; LAIV vs TIV/PBO</u> : <ul style="list-style-type: none"> • 80% vs 50% 	Wg autorów przeglądu szczepionka LAIV jest skuteczniejsza niż TIV i placebo w populacji dzieci w wieku od 6 mies. do 7 lat. Ponadto, LAIV była skuteczniejsza niż TIV w populacji dzieci w wieku 7-17 lat (nie odnotowano badań porównujących LAIV vs placebo w tej grupie wiekowej). Ponadto, autorzy zwracają

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
GmbH	(szczepionka donosowa) <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana populacja:</u> dzieci w wieku od 6 mies. do 17 lat • <u>Rodzaj badań:</u> RCT, meta-analizy badań RCT • <u>Ocena Amstar 2:</u> krytycznie niska wiarygodność 		<p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie wykazano różnic w częstości występowania SAEs prowadzących do przerwania leczenia • nie odnotowano śmiertelnych AEs wynikających z zastosowanego szczepienia 	uwagę na skuteczność LAIV wśród populacji dzieci w wieku 7-17 lat z rozpoznaniem astmy oskrzelowej. Analiza bezpieczeństwa wskazuje na korzystny profil ocenianej interwencji, wśród młodszych dzieci odnotowano zwiększone ryzyko świstów oddechowych.

*	obliczono na podstawie dostępnych danych;
TLAIV	trójwartentna, żywa szczepionka atenuowana przeciwko grypie (z ang. <i>trivalent live attenuated influenza vaccine</i>);
TIV	trójwartentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>trivalent inactivated influenza vaccine</i>);
MSW	klinicznie istotne świsty oddechowe (z ang. <i>medically significant wheezing</i>);
^	pojawiające się w ciągu 15 dni od szczepienia;
AOM	ostre zapalenie ucha środkowego (z ang. <i>Acute Otitis Media</i>);
CCTs	<i>comparative controlled trials</i> ;
LMIC	kraje o niskim i średnim dochodzie (z ang. <i>low and middle income countries</i>);
MICs	kraje o średnich dochodach (z ang. <i>middle income countries</i>);
ILI	<i>Influenza-Like Illness</i> ;
TNCC	<i>test-negative case control study</i> ;
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>severe adverse events</i>).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 25 stycznia 2019 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1860 trafień: 580 w Pubmed, 810 w Embase i 470 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 699 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 1161 pozycji, spośród których 1064 wykluczono na tym etapie – 57 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 58 było doniesieniami konferencyjnymi, a 393 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 307 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 153 oceniało niewłaściwą interwencję, a 92 nieprawidłową populację. W 4 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni komparator.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 97 publikacji, spośród których 54 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 8 przedstawiało badania o nieprawidłowej metodyce, a 7 było opracowaniami wtórnymi, w 10 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, natomiast w 10 była oceniana nieodpowiednia populacja. Dziewiętnaście publikacji wykluczono z uwagi na prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie. W ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji zidentyfikowano dodatkowo 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do raportu. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV) lub placebo/brakiem szczepienia. Jednak dane kliniczne uzyskane dla szczepionki TLAIV (trzywalentna żywa atenuowana – Fluenz) można odnieść do szczepionki QLAIV (Fluenz Tetra), ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa (różnią się obecnością lub brakiem jednego szczepu typu B) (*ChPL Fluenz Tetra 2018*). W badaniu RCT porównującym szczepionki QLAIV z TLAIV (*Block 2012*) potwierdzono nie gorszą immunogenność w zakresie każdego ze szczepów wirusa, a także podobny profil bezpieczeństwa. W związku z czym ocenę efektywności szczepionki QLAIV wykonano w oparciu o wyniki badań RCT dla szczepionki TLAIV, dla których dostępne są badania przedstawiające porównanie TLAIV ze szczepionką inaktywowaną trzywalentną (TIV) oraz z placebo/brakiem szczepienia. Dostępne

były także duże badania bez randomizacji prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej prezentujące ocenę bezpieczeństwa szczepionki lub ocenę efektywności szczepionki (VE).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań RCT prowadzonych w populacji całkowicie zgodnej wiekowo z założeniami (dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, czyli 2 do 5 lat). W badaniu porównującym QLAIV z TLAIV (*Block 2012*) oceniano dzieci w wieku 2-17 lat (z wyodrębnieniem oddzielnych wyników dla podgrupy w wieku 2-8 lat, która zawiera poszukiwany przedział wiekowy, ale go przewyższa), natomiast w badaniach RCT porównujących TLAIV z TIV lub placebo/brakiem szczepienia oceniano dzieci w wieku od 6-15 miesięcy do 36 miesięcy albo 5, 6, 9, a nawet 17 lat (w zależności od badania). W przypadku badań bez randomizacji tylko jedno dotyczyło populacji dzieci w wieku 24-59 miesięcy (*Stockwell 2017*), a pozostałe uwzględniały przeważnie dzieci w wieku 2-17 lat albo dzieci i dorosłych (przy czym prezentowały oddzielne wyniki w podgrupie dzieci).

Ostatecznie, do raportu włączono 46 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, które można podzielić w następujący sposób:

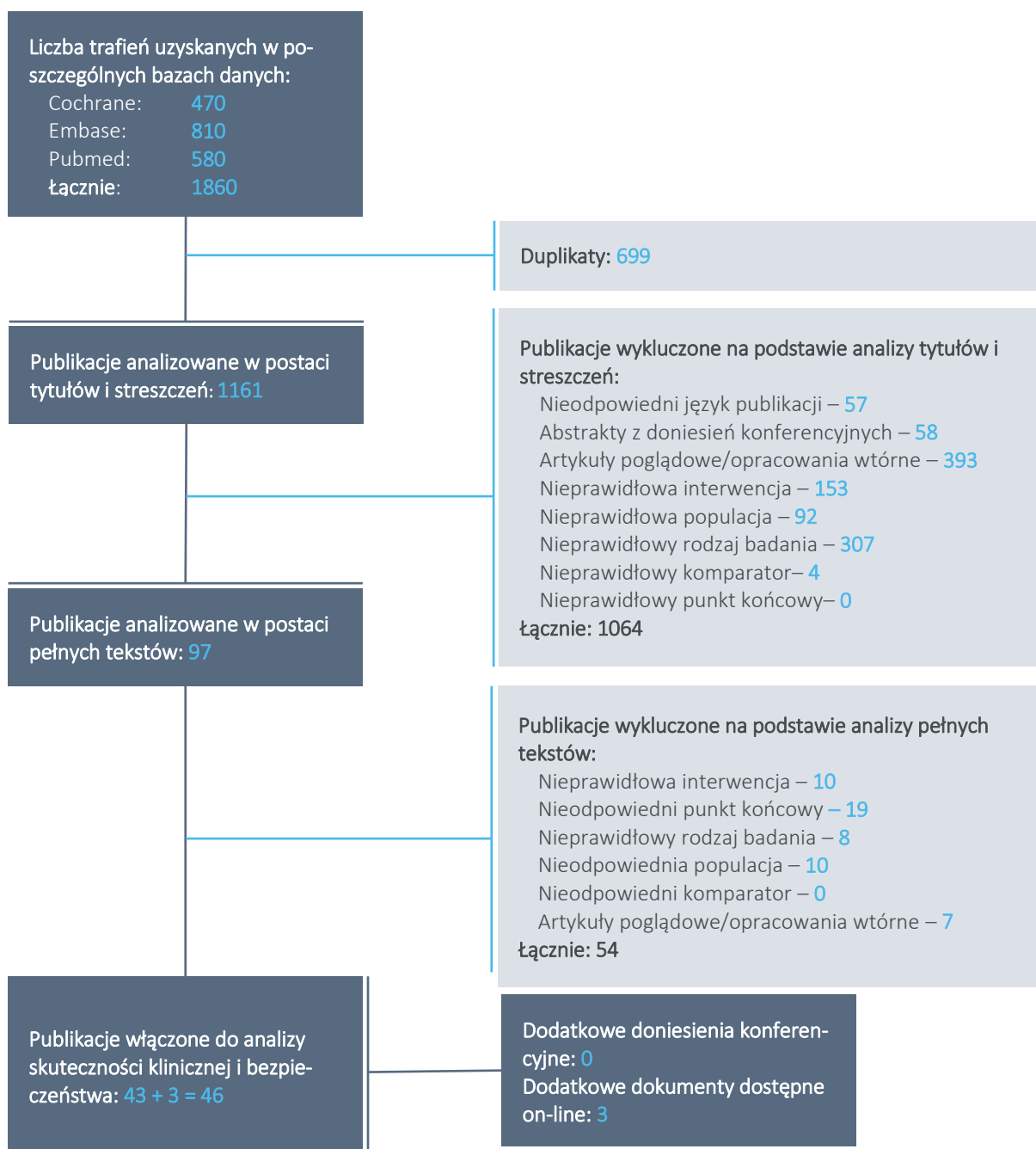
Badania RCT:

- QLAIV vs TLAIV: badanie *Block 2012*;
- TLAIV vs TIV: badania *Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007*, *Ilyushina 2015*;
- TLAIV vs PBO: badania *Belshe 1998*, *Belshe 2000*, *Belshe 2000a*, *Bergen 2004*, *Bracco 2009*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*;
- publikacje prezentujące dodatkowe wyniki do badań RCT: *Ambrose 2014*, *Ambrose 2014a*, *Belshe 2008*, *Block 2009*, *Block 2011*, *Heikkinen 2013*, *Piedra 2002*.

Badania bez randomizacji – wyniki dla QLAIV:

- *Baxter 2017*, *Buchan 2018*, *Caspard 2016*, *Caspard 2018*, *Chung 2019*, *Gaglani 2016*, *Haber 2015*, *Jackson 2017*, *Mallory 2018*, *McLean 2017*, *McNaughton 2016*, *Nohynek 2016*, *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017*, *Poehling 2018*, *Stockwell 2017*, *Stockwell 2017a*, *Ohmit 2016*, *Valdin 2017*, *Zimmerman 2016*, a także publikacje *DeMarcus 2016*, *Fowlkes 2015* oraz dokument *PHE 2018* (na podstawie przeglądu piśmiennictwa).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 QLAIV vs TLAIV – badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem, próbę *Block 2012*. Było to badanie, które porównywało donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z dotychczas stosowaną, trójwalentną formulacją (TLAIV). W badaniu oceniano hipotezę nie mniejszej skuteczności (podejście *non-inferiority*) szczepionki QLAIV w porównaniu do zgodnej w zakresie szczepu wirusa B szczepionki TLAIV, w zakresie odpowiedzi immunologicznej na każdy z 4 szczepów. Zdrowe osoby biorące udział w badaniu były randomizowane do 3 grup: szczepionki QLAIV, szczepionki TLAIV zawierającej szczep wirusa B Yamagata (TLAIV Yam), oraz do szczepionki TLAIV zawierającej szczep wirusa B Victoria (TLAIV Vic).

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania *Block 2012, QLAIV vs TLAIV*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Block 2012</i> NCT01091246	<i>non-inferiority, superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	różny [^]	tak	1385 vs 464 vs 463 ^{^^}	według otrzymanej szczepionki	97 (USA)	MedImmune

[^] miano przeciwciał oceniano po 1 miesiącu po 1 dawce szczepionki wśród pacjentów 9-17 lat oraz po miesiącu od 2 dawki szczepionki w przypadku dzieci w wieku 2-8 lat; oczekiwane zdarzenia niepożądane oceniano w dniach 0-14 pod podania, lecz wyniki przedstawiono dla dni 0-10 w celu możliwości porównania z opublikowanymi danymi, pozostałe zdarzenia oceniano w dniach 0-28 po każdej dawce szczepionki, natomiast poważne AEs oraz przewlekłe schorzenia monitorowano do 180 dni po ostatniej dawce szczepionki; zaznaczono że okres obserwacji był zbliżony w każdej z analizowanych grup i ocenę zakończono 27 grudnia 2010 roku;

^{^^} QLAIV vs TLAIV Yam vs TLAIV Vic.

Odpowiedź immunologiczną rozpatrywano w kontekście kilku punktów końcowych, zdefiniowanych w oparciu o wynik pomiaru **średniej geometrycznej miana przeciwciał anty-HA** przed i po szczepieniu (ang. *geometric mean antibody titer* – GMT) oraz **krotności przyrostu średnich geometrycznych** (miana po szczepieniu w odniesieniu do miana przed szczepieniem) – GMFR (ang. *geometric mean fold rise*), a następnie porównanie **stosunku GMT** (*GMT ratio*) TLAIV vs QLAIV w zakresie wartości GMT po szczepieniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz GMFR – wraz z 95% przedziałem ufności, dla każdego z uwzględnianych szczepów wirusa. Oceniano również odsetki **serokonwersji/seroodpowiedzi** (ang. *seroconversion/seroprotection*), gdzie serokonwersję definiowano jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych u osób seronegatywnych przed szczepieniem (bez wykrywalnego miana przeciwciał), a seroodpowiedź jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych u osób nie-seronegatywnych. W badaniu oceniono również odsetek pacjentów z **seroprotekcją** – wystąpieniem miana przeciwciał ≥ 32 . Należy zaznaczyć, że ten punkt końcowy ma nieokreślone znaczenie w przypadku szczepionek żywych, gdzie do rozwoju odporności dochodzi przez odpowiedź komórkową i nieswoistą związaną z błonami śluzowymi, a nie jak w przypadku szczepionek inaktywowanych, przez odpowiedź humoralną (Block 2012). Ponadto ocena seroprotekcji jest stosowana u dorosłych, natomiast u dzieci nie ma zastosowania, także w przypadku szczepionek inaktywowanych (Block 2012).

Pomiaru poziomu przeciwciał dokonywano przy pomocy testu hamowania hemaglutynacji (HAI, ang. *heamaglutination-inhibition*), określającego poziom przeciwciał przeciwko danym antygenom wirusa grypy w próbce surowicy na podstawie hamowania zdolności cząstek wirusa do hemaglutynacji czerwonych krwinek. Test HAI wykonywano na początku badania (dzień 0, przed podaniem szczepionki) oraz po około miesiącu po 1 dawce szczepionki, z wyjątkiem grupy dzieci w wieku 2-8 lat, którzy nie otrzymywali wcześniej szczepienia przeciwko grypie – wśród tych osób, ocenę wykonywano po miesiącu od podania 2 dawki szczepionki. Miano przeciwciał obliczano jako odwrotność najmniejszego stężenia surowicy dającego całkowite zatrzymanie hemaglutynacji. W przypadku braku hemaglutynacji, miano przeciwciał określano jako < 4 , przy czym w obliczeniach związanych z mianem przyjmowano wartość 2. Pacjentów określano jako seronegatywnych przy wyjściowym mianie przeciwciał ≤ 4 , natomiast w przypadku wyniku ≤ 8 pacjentów określano jako osoby z podejrzeniem seropozytywności.

Wyniki testu HAI były łączone dla obu szczepionek TLAIV w przypadku oceny miana przeciwciał dla antygenów A/H1N1 oraz A/H3N2. W analizie immunogenności szczepionki wobec danego szczepu B, porównywano szczepionkę QLAIV ze szczepionką TLAIV zawierającą rozpatrywany wariant antygeny B. Nie mniejszą immunogenność (*non-inferiority*) definiowano jako uzyskanie górnej granicy 95% przedziału ufności dla stosunku GMT po szczepieniu w grupie otrzymującej TLAIV do grupy otrzymującej QLAIV $\leq 1,5$ dla każdego z porównywanych szczepów. W badaniu wyznaczono również wielokrotność wzrostu/spadku miana przeciwciał w stosunku do wartości wyjściowej (GMFR, z ang. *geometric mean fold rises*). Dla wyznaczonych stosunków GMT lub GMFR pomiędzy rozpatrywanymi grupami konstruowano 95% przedział ufności, przy pomocy metody numerycznej z uwzględnieniem wyjściowego statusu immunologicznego (seronegatywność lub jej brak). Oszacowano, że w badaniu należy uwzględnić 2300 osób: 500 w wieku 8-17 lat otrzymujących 1 dawkę leku oraz 1800 osób w wieku 2-8 lat otrzymujących 2 dawki szczepionki w odstępie jednego miesiąca. Liczba ta pozwalała na wykazanie

z > 92% mocą statystyczną immunologicznej nie mniejszej skuteczności QLAIV względem TLAIV oraz do wykrycia z > 98% mocą statystyczną zdarzeń niepożądanych występujących z częstością 0,3%. W obliczeniach szacujących wielkość populacji docelowej założono, że uda się uzyskać dane w 85% przypadków, że GMTR pomiędzy analizowanymi grupami wyniesie $\leq 1,1$, oraz że odchylenie standardowe dla logarytmu miana przeciwciał dla danego szczepu wyniesie 1,4.

W tabeli poniżej podsumowano przepływ pacjentów w ocenianym badaniu, wskazując liczbę uczestników w danym etapie próby.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu *Block 2012, QLAIV vs TLAIV*.

Etap badania	Ogółem	QLAIV	TLAIV Yam	TLAIV Vic
Skryning			2479	
Wykluczeni z badania na etapie skryningu:			167 (6,7%)	
Niespełnienie kryteriów:			73 (2,9%)	
Zamknięcie rekrutacji do badania:			70 (2,8%)	
Wycofanie zgody na udział w badaniu:			23 (0,9%)	
Brak włączenia w ramach czasowych badania:			1 (0,0%)	
Randomizacja	2312	1385	464	463
Grupa z 1 dawką	504 (21,8%)	300 (21,7%)	103 (22,2%)	101 (21,8%)
Grupa z 2 dawkami	1808 (78,2%)	1085 (78,3%)	361 (77,8%)	362 (78,2%)
Otrzymanie danej szczepionki	2305 (99,7%)	1382 (99,8%)	463 (99,8%)	460 (99,4%)
Ukończenie badania według protokołu	2248 (97,2%)	1350 (97,5%)	448 (96,6%)	450 (97,2%)
Przedwczesne zakończenie badania:	64 (2,8%)	35 (2,5%)	16 (3,4%)	13 (2,8%)
Utrata z obserwacji	41 (1,8%)	23 (1,7%)	11 (2,4%)	7 (1,5%)
Wycofanie zgody w wyniku AEs	2 (0,1%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Wycofanie zgody z innego powodu	18 (0,8%)	9 (0,6%)	5 (1,1%)	4 (0,9%)
Inne przyczyny	3 (0,1%)	2 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)

Ogółem, skryningowi do badania *Block 2012* poddano 2479 pacjentów, z czego na tym etapie wykluczono 167 (6,7%). Najczęstszymi przyczynami wykluczenia potencjalnych uczestników było niespełnienie kryteriów skryningu (2,9%) oraz zamknięcie rekrutacji do badania (2,8%). Randomizacji poddano pozostałych 2312 pacjentów: 1385 przydzielono do grupy QLAIV, 464 do grupy TLAIV Yam oraz 463 do grupy TLAIV Vic. Autorzy zaznaczyli, że 21 (0,9%) osób nie spełniło kryteriów włączenia, ale z powodów uznanych za niewpływające na ocenę immunogenności, dlatego nie zostali wykluczeni z analizy. Więk-

szość osób z tych grup (ogółem 78,2%) została przydzielona do 2 dawek szczepionki (dzieci w wieku 2-8 lat). Szczepienie otrzymało ostatecznie 2305 pacjentów (99,7%), ale nie przedstawiono szczegółowo przyczyn braku szczepienia u 7 osób, które nie otrzymały szczepienia. Pacjentów analizowano zgodnie z otrzymanym leczeniem. Autorzy zaznaczyli, że 8 dzieci otrzymało nieprawidłową szczepionkę w ramach pierwszego podania – uwzględniono ich w analizie również zgodnie z otrzymanym leczeniem.

Ogółem, badanie ukończyło 97% uwzględnionych pacjentów. Zaznaczono, że w grupie dzieci, gdzie planowano podać 2 dawki szczepionki, drugiej dawki nie otrzymało 40 (3,7%) dzieci z grupy QLAIV oraz 23 (3,2%) dzieci przydzielonych do szczepionek TLAIV – głównie z powodu braku możliwości zaszczepienia w planowanym przedziale czasowym. Utrata pacjentów z obserwacji była obserwowana rzadko i dotyczyła 1,5% do 2,4% osób. Dwoje dzieci (po jednym w grupach QLAIV oraz TLAIV) zostało wycofanym z badania przez rodziców z uwagi na zdarzenia niepożądane – wymioty z zawrotami głowy oraz zakażeniem układu pokarmowego – oba zdarzenia zostały uznane przez prowadzących badanie za niezwiązane ze szczepieniem.

Badanie charakteryzowało się bardzo dobrą oceną jakości w skali Jadad, uzyskując maksymalną ocenę (5 punktów). Dodatkowo, próbę oceniono również przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration, która koncentruje się na ocenie możliwych błędów systematycznych badania. Wyniki tej oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *Block 2012, QLAIV vs TLAIV*, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja w stosunku 3:1:1 (QLAIV vs TLAIV Yamagata/Victoria), ze stratyfikacją względem wieku (2-8 lat vs 9-17 lat), oraz z dodatkową stratyfikacją w obrębie podgrupy 2-8 lat względem wcześniejszego szczepienia przeciw grypie
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja komputerowa wykonana centralnie przy użyciu interaktywnego systemu głosowego, z kodami randomizacji podlegającymi zaślepieniu
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Podwójne zaślepienie; zaślepieni uczestnicy, badacze oraz pracownicy sponsora; możliwe odślepienie części personelu po stronie sponsora po wykonaniu wszystkich testów immunogenności oraz po zebraniu danych dotyczących oceny bezpieczeństwa
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Osoby prowadzące badanie i ocenę nie były świadome przypisanej interwencji, ponadto oceniano obiektywne punkty końcowe w oparciu o pomiar miana przeciwciał
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Analiza według przypisanego leczenia, utrata z obserwacji była rzadka i występowała z podobną częstością w analizowanych grupach (1,5%-2,4%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu; z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (szczepionka przeciw grypie) selektywna prezentacja wyników jest mało prawdopodobne, gdyż efektywność takiej interwencji jest oceniana w zasadzie jedynie w kontekście immunogenności
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego

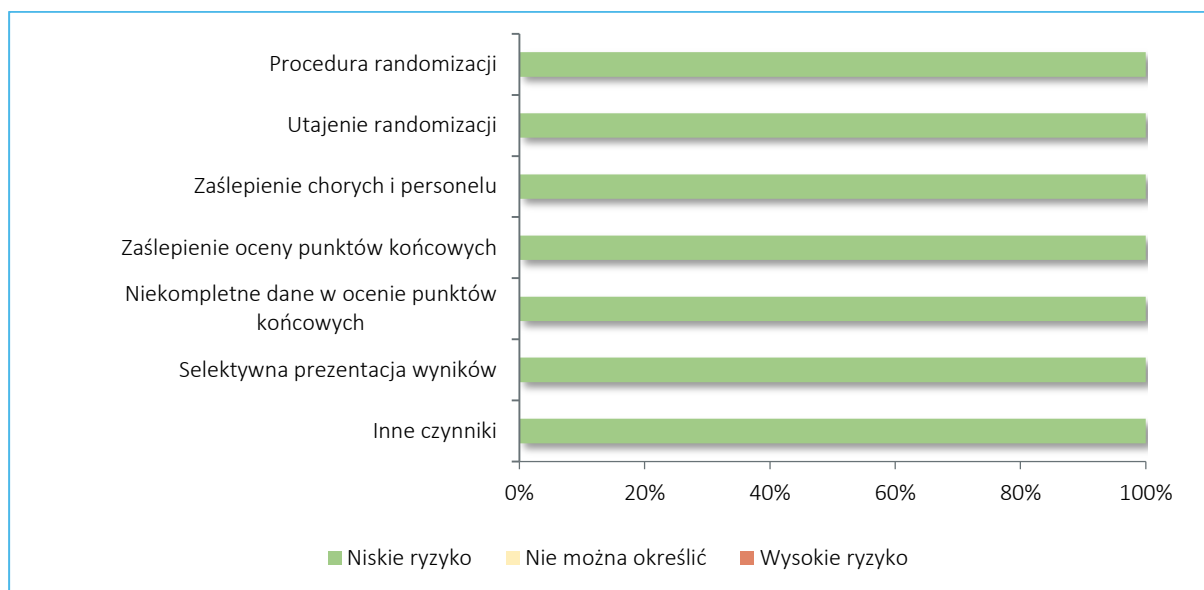
Badanie *Block 2012* zostało opisane jako próba kliniczna z randomizacją – pacjentów przydzielono losowo do trzech grup szczepienia (QLAIV oraz dwa warianty szczepionki TLAIV zawierające dwa różne szczepy B, Yamagata oraz Victoria) w stosunku 3:1:1. Zwiększenie liczebności grupy otrzymującej QLAIV pozwoliło wzmocnić wyniki oceny bezpieczeństwa tej szczepionki. W procesie randomizacji wprowadzono stratyfikację względem wieku, a w przypadku podgrupy dzieci 2-8 lat – dodatkowo względem statusu wcześniejszego szczepienia przeciw grypie. Randomizacja była prowadzona centralnie, przy użyciu komputerowego systemu i przydział pacjentów do danej grupy został utajniony. Biorąc pod uwagę powyższe, stwierdzono niskie ryzyko błędu wynikające z procedury randomizacji oraz sposobu jej utajenia. Pacjenci biorący udział w badaniu, badacze oraz pracownicy po stronie sponsora nie byli świadomi przydzielonej interwencji, a zaślepienie utrzymywano przez identyczny wygląd stosowanych szczepionek. Głównym punktem końcowym badania była ocena miana przeciwciał, więc ryzyko wynikające ze sposobu zaślepienia zarówno personelu, jak i oceny wyników uznano za niskie. Podobnie, ryzyko wynikające z niekompletności wyników uznano za niskie – w badaniu oceniono stosunkowo liczną grupę pacjentów i utrata z obserwacji była bardzo rzadka w poszczególnych grupach szczepienia, nie przekraczając 2,5%. Badanie prowadzono w celu oceny nie mniejszej efektywności w indukowaniu odpowiedzi immunologicznej szczepionki czterowalentnej w porównaniu do trójwalentnej, w zakresie poszczególnych szczepów wirusa (immunogenności) – najważniejsze punkty końcowe związane z tą oceną, standardowo rozpatrywane w badaniach dotyczących szczepionek zostały przedstawione, więc ryzyko wynikające z selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie. Nie stwierdzono również żadnych innych, dodatkowych czynników które mogłyby stanowić źródło błędu systematycznego w ocenianej próbie.

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *Block 2012, QLAIV vs TLAIV*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu uwzględniano osoby w wieku 2-17 lat, które poddano randomizacji do 3 grup leczenia (QLAIV vs TLAIV Yam vs TLAIV Vic) w stosunku 3:1:1 – zwiększono liczebność ramienia QLAIV głównie dla efektywniejszej oceny bezpieczeństwa szczepionki czterowalentnej. Randomizacja była stratyfikowana względem wieku (2-8 lat vs 9-17 lat), przy czym dodatkowo w podgrupie 2-8 lat uczestników stratyfikowano względem wcześniejszego otrzymywania szczepionki przeciwko grypie.

Autorzy nie przedstawili bezpośrednio kryteriów włączenia osób do badania, poza zakresem wieku – przedstawiono jednak kryteria wykluczające z udziału w badaniu. Z próby wykluczano osoby z niedoborami odporności; osoby z przewlekłymi schorzeniami skutkującymi hospitalizacją w okresie roku poprzedzającego; ponadto czynnikiem wykluczającym była zmiana przyjmowanych leków lub otrzymanie preparatów immunoglobulin lub krwiopochodnych w okresie 90 dni poprzedzających badanie; podanie szczepionek, leków eksperymentalnych, leków przeciwwirusowych aktywnych wobec wirusa grypy oraz salicylanów w poprzednim miesiącu. Wykluczano również osoby w ciąży lub karmiące piersią, oraz osoby z aktywnymi ostrymi schorzeniami, w tym z gorączką. Ponadto, wykluczono dzieci z astmą w wywiadzie, oraz dzieci < 5 roku życia z nawracającymi świstami oddechowymi.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Podsumowanie kryteriów włączenia oraz wykluczenia w analizowanym badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu *Block 2012; QLAIV vs TLAIV*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 2-17 lat 	<ul style="list-style-type: none"> niedobory odporności przewlekłe schorzenia skutkujące hospitalizacją w okresie roku poprzedzającego badanie zmiana przyjmowanych leków lub otrzymanie preparatów immunoglobulin lub krwiopochodnych w okresie 90 dni poprzedzających badanie otrzymanie szczepionek, leków eksperymentalnych, leków przeciwwirusowych z aktywnością względem wirusa grypy oraz salicylanów w poprzednim miesiącu ciąża lub karmienie piersią aktywne ostre schorzenia, w tym gorączka dzieci z astmą w wywiadzie, oraz dzieci < 5 roku życia z nawracającymi świstami oddechowymi

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W okresie od 29 marca 2010 roku do 12 maja 2010 roku randomizacji poddano łącznie 2312 osób, i okres obserwacji zakończył się 27 grudnia 2010 roku. Autorzy publikacji zaznaczyli, że charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane w analizowanych grupach – podsumowano je w tabeli poniżej, zarówno dla wszystkich pacjentów, jak i podgrupy dzieci w wieku 2-8 lat (którzy otrzymywali dwie dawki szczepionki). Dane z grup otrzymujących dwa różne warianty szczepionki TLAIV zostały połączone w podsumowaniu charakterystyk wyjściowych.

Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania *Block 2012, QLAIV vs TLAIV*.

Charakterystyka pacjenta	Wszyscy pacjenci		Dzieci 2-8 lat	
	QLAIV	TLAIV ^A	QLAIV	TLAIV ^A
N	1385	927	1085	723
Średni wiek (SD) [lata]	6,7 (3,8)	6,8 (3,8)	5,0 (2,0)	5,1 (2,0)
Płeć męska, n (%)	678 (49,0%)	458 (49,4%)	540 (49,8%)	358 (49,5%)
Pochodzenie etniczne latynoskie, n (%)	303 (21,9%)	201 (21,7%)	249 (22,9%)	164 (22,7%)
Rasa biała, n (%)	971 (70,1%)	669 (72,2%)	731 (67,4%)	507 (70,1%)
Rasa czarna, n (%)	250 (18,1%)	166 (17,9%)	223 (20,6%)	137 (18,9%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Charakterystyka pacjenta	Wszyscy pacjenci		Dzieci 2-8 lat	
	QLAIV	TLAIV [^]	QLAIV	TLAIV [^]
Rasa azjatycka, n (%)	10 (0,7%)	4 (0,4%)	6 (0,6%)	2 (0,3%)
Indianie/mieszkańcy Alaski, n (%)	7 (0,5%)	5 (0,5%)	5 (0,5%)	5 (0,7%)
Mieszkańcy wysp pacyficznych, n (%)	2 (0,1%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	145 (10,5%)	81 (8,7%)	120 (11,1%)	71 (9,8%)
Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)	bd.	bd.	773 (71,2%)	517 (71,5%)

[^] dane połączonych ramion dla obu wariantów szczepionki trójwalentnej.

W obrębie całej analizowanej populacji średni wiek wyniósł około 7 lat, a udział płci był podobny (49% osób płci męskiej). Wśród dzieci w wieku 2-8 lat średnia wieku wyniosła 5 lat, natomiast rozkład płci był podobny jak w całej analizowanej grupie. Większość uwzględnionych osób należała do rasy białej (około 70%). W obrębie dzieci w wieku 2-8 lat rozpatrywano również obecność lub brak wcześniejszego szczepienia przeciw grypie – około 71% dzieci z tej grupy otrzymywało wcześniej takie szczepienie.

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

Interwencję w analizowanym badaniu stanowiło podanie żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie, czterowalentnej (QLAIV) lub trójwalentnej (TLAIV) zawierającej dany szczep B wirusa. Wszystkie stosowane szczepionki zawierały $10^{7,0 \pm 0,5}$ jednostek danego szczepu wirusa, dostarczanych do organizmu osoby szczepionej przez aplikację 0,1 ml aerozolu do każdego nozdrza. Szczepionka czterowalentna zawierała następujące szczepy wirusa grypy:

- A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007
- A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007
- B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004
- B/Yamagata – B/Florida/4/2006

Szczepionki trójwalentne zawierały te same szczepy wirusa A, oraz jedną z linii dla wariantu B (TLAIV Vic oraz TLAIV Yam). Wszystkie szczepionki stosowane w badaniu miały identyczny wygląd, dzięki czemu możliwe było utrzymanie zaślepienia.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Podsumowanie interwencji stosowanych w badaniu zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *Block 2012; QLAIV vs TLAIV*.

QLAIV	TLAIV Yam	TLAIV Vic
<ul style="list-style-type: none"> • A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007 • A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007 • B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004 • B/Yamagata – B/Florida/4/2006 	<ul style="list-style-type: none"> • A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007 • A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007 • B/Yamagata – B/Florida/4/2006 	<ul style="list-style-type: none"> • A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007 • A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007 • B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004
<ul style="list-style-type: none"> • Szczepionka podawana w postaci aerozolu do każdego z nozdrzy w objętości 0,1 ml • Każda szczepionka zawierała $10^{7,0\pm 0,5}$ jednostek danego szczepu wirusa • Dzieci w wieku 2-8 lat otrzymywały 2 dawki szczepionki w odstępie miesiąca, pozostali (9-17) 1 dawkę 		

5.4 Skuteczność kliniczna

5.4.1 Ocena średniego miana przeciwciał

W badaniu *Block 2012* rozpatrywano dwa parametry związane z oceną średniego miana przeciwciał – wartość średniej geometrycznej miana przeciwciał po podaniu szczepionki (GMT) oraz wielokrotność wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowej (GMFR). W przypadku obu tych parametrów, liczono stosunek ich wartości w grupie otrzymującej szczepionkę TLAIV do grupy QLAIV i wyniki takiego porównania zamieszczono w tabeli poniżej, dla pomiaru przeciwciał przeciw antygenom każdego ze szczepów uwzględnianych w analizie. Wyniki przedstawiono dla wszystkich ocenianych pacjentów, co było podstawową oceną w badaniu, natomiast dodatkowo autorzy przedstawili wyniki w podgrupie uczestników, którzy wyjściowo byli seronegatywni. Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie (ocena *superiority*). Wyniki odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji.

Tabela 14. Wyniki oceny zmian miana przeciwciał, badanie *Block 2012, TLAIV vs QLAIV*.

Populacja*	A/H1N1	A/H3N2	B/Yamagata	B/Victoria
Stosunek GMT, TLAIV vs QLAIV				
Wszyscy pacjenci	1,07 (0,98; 1,16)	1,04 (0,94; 1,14)	1,21 (1,07; 1,37)	1,05 (0,93; 1,18)
Wyjściowo seronegatywni	1,16 (1,08; 1,24)	1,03 (0,95; 1,11)	1,32 (1,11; 1,56)	1,08 (0,92; 1,25)
Stosunek GMFR, TLAIV vs QLAIV				
Wszyscy pacjenci	1,07 (1,01; 1,13)	0,99 (0,94; 1,03)	1,13 (1,01; 1,27)	0,99 (0,87; 1,09)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Populacja*	A/H1N1	A/H3N2	B/Yamagata	B/Victoria
Wyjściowo seronegatywni	1,16 (1,02; 1,31)	1,03 (0,89; 1,18)	1,34 (1,03; 1,71)	1,13 (0,88; 1,42)

* dane odczytane z wykresu; liczebności populacji podano zbiorczo dla oceny GMT oraz GMFR i wyniosły dla wszystkich pacjentów 1320-1327 dla QLAIV, 878-883 dla TLAIV A oraz 437-445 dla TLAIV B, a także w przypadku podgrupy osób wyjściowo seronegatywnych 364-487 dla QLAIV, oraz 159-321 dla TLAIV.

Głównym punktem końcowym w badaniu była ocena stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TLAIV do średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu QLAIV. W przypadku tego punktu końcowego, wspomniany stosunek zbliżony był do wartości 1 dla każdego z rozpatrywanych antygenów wirusa i w każdym przypadku górna granica 95% przedziału ufności była niższa niż 1,5, dlatego w badaniu wykazano założony efekt – szczepionka czterowalentna była nie mniej immunogenna niż szczepionka trójwalentna. Podobne wyniki odnotowano gdy rozpatrywano GMFR jako miarę efektywności szczepienia – również w tym przypadku żaden z przedziałów ufności nie przekroczył górnej granicy 1,5. Wyniki w podgrupie osób wyjściowo seronegatywnych były zbliżone, choć jak zaznaczają autorzy, przedziały ufności dla tej podgrupy były szersze z uwagi na małą liczebność tej podgrupy, a badanie nie zostało zaprojektowane by wykazać zakładany efekt w tej podgrupie.

Pomimo wykazania nie mniejszej skuteczności szczepionki czterowalentnej wobec szczepionki trójwalentnej, w przypadku niektórych porównań odnotowano istotne statystycznie wyniki (ocena *superiority*). W porównaniu stosunku GMT po szczepieniu TLAIV oraz QLAIV, istotne statystycznie wyniki odnotowano dla szczepu B Yamagata: 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37) wśród wszystkich pacjentów oraz 1,32 (95% CI: 1,11; 1,56) wśród pacjentów wyjściowo seronegatywnych. Wśród tych pacjentów, istotne wyniki odnotowano również dla szczepu A/H1N1: 1,16 (95% CI: 1,08; 1,24). Istotne wyniki dla szczepów A/H1N1 oraz B Yamagata odnotowano również w ocenie stosunku GMFR, zarówno dla wszystkich pacjentów, jak i osób wyjściowo seronegatywnych.

5.4.2 Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi

W poniższej tabeli zamieszczono informację o odsetku pacjentów otrzymujących daną szczepionkę, u których nastąpiła serokonwersja lub seroodpowiedź (obie definiowano jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał w stosunku do wartości wyjściowej, odpowiednio u osób wyjściowo seronegatywnych i bez seronegatywności). Dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 15. Ocena serokonwersji/seroodpowiedzi, badanie *Block 2012, TLAIV vs QLAIIV*.

Oceniany antygen	QLAIIV*	TLAIV Yam*	TLAIV Vic*
Wszyscy pacjenci, odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi (95% CI)			
A/H1N1	6,3 (4,7; 7,34)		8,2 (6,33; 9,88)
A/H3N2	3,9 (2,78; 4,89)		3,6 (2,4; 4,99)
B/Yamagata	43,4 (40,48; 46,52)	44,9 (40,1; 49,6)	14,2 (10,84; 17,55)
B/Victoria	39,1 (36,35; 41,63)	17,2 (13,53; 20,82)	38,4 (33,77; 43,07)
Wyjściowo seronegatywni, odsetek serokonwersji (95% CI)			
A/H1N1	14,6 (11,22; 17,84)		19,6 (15,6; 24,08)
A/H3N2	9,9 (6,81; 13,14)		11,1 (7,39; 15,44)
B/Yamagata	83 (79,23; 86,14)	84,8 (78,37; 89,69)	25,7 (18,51; 33,19)
B/Victoria	68,8 (64,27; 72,61)	24,2 (17,55; 31,46)	73,6 (65,8; 80,19)

* dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji; autorzy podali zbiorczo liczebności analizowanych grup: 1320-1321 w grupie QLAIIV, 878-879 dla szczepionek TLAIV w ocenie szczepu A, oraz 437-441 dla TLAIV w ocenie szczepu B w populacji wszystkich pacjentów, oraz 364-460 dla oceny QLAIIV względem szczepu A, 483-487 względem QLAIIV dla szczepu B, 244-321 dla oceny TLAIV względem szczepu A oraz 152-165 dla oceny TLAIV względem szczepu B.

Wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, w porównaniu szczepionki QLAIIV ze szczepionkami trójwalentnymi, obserwowano podobne odsetki serokonwersji w zakresie zgodnych szczepów wirusa. Dla oceny szczepu H1N1 odsetki serokonwersji wynosiły 6% wśród pacjentów otrzymujących QLAIIV, oraz 8 % wśród pacjentów otrzymujących TLAIV (połączone obie szczepionki). Z kolei odsetek serokonwersji w przypadku antygenu H3N2 wyniósł około 4% dla obu typów szczepionek. W przypadku antygenów typu B, obserwowano wysoką serokonwersję, porównywalną dla zgodnych szczepionek (tzn. w porównaniu szczepionki czterowalentnej z trójwalentną dopasowaną do testowanego antygenu) – odsetek serokonwersji wyniósł około 44% dla oceny antygenu B Yamagata, oraz około 39% w przypadku oceny antygenu B Victoria. Szczepionki trójwalentne nie dopasowane do analizowanego szczepu wirusa charakteryzowały się dużo niższą efektywnością – odsetek serokonwersji wobec szczepu B Victoria u pacjentów otrzymujących szczepionkę ze szczepem B Yamagata wyniósł 17,2%, natomiast serokonwersja względem szczepu B Yamagata po podaniu szczepionki ze szczepem B Victoria wyniosła zaledwie 14%.

Wśród osób wyjściowo seronegatywnych uzyskane wyniki były analogiczne i prowadziły do tego samego wniosku, choć ogólnie można stwierdzić, że odsetek serokonwersji u osób wyjściowo seronegatywnych był wyższy niż ten obserwowany w całej ocenianej grupie.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Autorzy zaznaczyli, że jedyny istotny statystycznie wynik dla porównania odsetka serokonwersji odnotowano wśród pacjentów z wyjściowo podejrzaną seropozytywnością, dla oceny przeciwciał przeciwko antygenowi H1N1: 17,6% vs 12,7%, TLAIV vs QLAIV: różnica odsetków wyniosła -4,9 (95% CI: -9,7; -0,4).

5.4.3 Odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 (seroprotekcja)

Autorzy podali, że odsetki osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne istotne różnice odnotowano dla miana przeciwciał przeciwko antygenowi B Yamagata – odsetek osób z mianem przynajmniej 32 był niższy wśród pacjentów szczepionych QLAIV w porównaniu do tych szczepionych TLAIV, 76% vs 82%, różnica -6% (95% CI: -9,2; -0,6). Pomimo istotności, różnica była stosunkowo niewielka, a większość pacjentów otrzymujących QLAIV uzyskiwała miano ≥ 32 . Jak zaznaczają autorzy, nie jest jasne czy opisywany punkt końcowy (seroprotekcja) jest równie istotny w przypadku szczepionek LAIV, co szczepionek IIV, z uwagi na fakt, że odpowiedź immunologiczna w przypadku szczepionek LAIV jest wywoływana zarówno w mechanizmie humoralnym, jak również komórkowym, w zakresie błony śluzowej.

5.5 Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa wyróżniono dwie grupy zdarzeń niepożądanych – oczekiwane zdarzenia, które monitorowano po podaniu szczepionki (ang. *solicited*) w dniach 0-14 (aby umożliwić porównanie z innymi dostępnymi danymi, wyniki podano dla dni 0-10), oraz zdarzenia pojawiające się spontanicznie w okresie obserwacji (ang. *unsolicited*) po szczepieniu (0-28 dni). Gorączkę definiowano jako wystąpienie temperatury $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Informacje o ciężkich (*serious*) AEs oraz o przypadkach wystąpienia przewlekłych chorób zbierano w dniach 0-180 po otrzymaniu ostatniej dawki szczepionki.

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki oceny bezpieczeństwa dla wszystkich analizowanych w badaniu osób, które odnotowano w okresie 0-28 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki (do 180 dni dla SAEs oraz chorób przewlekłych). Dane dla szczepionek trójwalentnych przedstawiono łącznie.

Tabela 16. Wyniki oceny bezpieczeństwa w całej analizowanej populacji, badanie *Block 2012, QLAIV vs TLAIV*.

Oceniane zdarzenie	QLAIV, n*/N (%)	TLAIV, n*/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	290/1382 (21,0%)	194/923 (21,0%)	1,00 (0,85; 1,17) p=0,9842	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9842
SAEs do 28 dni	2/1382 (0,1%)	1/923 (0,1%)	1,34 (0,12; 14,71) p=0,8130	0,00 (0,00; 0,00) p=0,8070
SAEs do 180 dni	6/1382 (0,4%)	5/923 (0,5%)	0,80 (0,25; 2,62) p=0,7140	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,7194
Wymioty	36/1382 (2,6%)	20/923 (2,2%)	1,20 (0,70; 2,06) p=0,5041	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,4956
Gorączka	23/1382 (1,7%)	6/923 (0,7%)	2,56 (1,05; 6,26) p=0,0394	0,01 (0,00; 0,02) NNH=99 (54; 612) p=0,0195
Ból głowy	12/1382 (0,9%)	2/923 (0,2%)	4,01 (0,90; 17,86) p=0,0687	0,01 (0,00; 0,01) p=0,0260
Ból gardła	8/1382 (0,6%)	0/923 (0,0%)	11,36 (0,66; 196,54) p=0,0948	0,01 (0,00; 0,01) p=0,0096
Nowe choroby przewlekłe (do 180 dni)	6/1382 (0,4%)	5/923 (0,5%)	0,80 (0,25; 2,62) p=0,7140	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,7194

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów otrzymujących szczepionki cztero- i trójwalentne – 21%. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obserwowano rzadko – do 28 dnia po pierwszej dawce szczepionki odnotowano tylko 3 takie zdarzenia, 2 w grupie QLAIV oraz 1 w grupie TLAIV, i nie stwierdzono znamienych różnic między grupami w ryzyku ich wystąpienia. W dłuższym okresie (do 180 dni) odnotowano 6 (0,4%) SAEs w grupie QLAIV oraz 5 (0,5%) w grupie TLAIV i również nie stwierdzono, by różnice te były znamienne statystycznie.

Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano wymioty (2,6% vs 2,2%, QLAIV vs TLAIV), a w dalszej kolejności gorączkę (1,7% vs 0,7%) oraz ból głowy (0,9% vs 0,2%). Wśród tych zdarzeń, jedynie w przypadku gorączki odnotowano istotność statystyczną różnic: RR = 2,56 (95% CI: 1,05; 6,26), NNH = 99 (95% CI: 54; 612), p = 0,0394.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa wśród dzieci w wieku 2-8 lat, którzy otrzymali 2 dawki szczepionek. Dane pochodziły z okresu obserwacji 0-10 dni po podaniu pierwszej dawki leku.

Tabela 17. Wyniki oceny bezpieczeństwa wśród dzieci w wieku 2-8 lat, badanie *Block 2012, QLAIV vs TLAIV*.

Oceniane zdarzenie	QLAIV, n*/N (%)	TLAIV, n*/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	483/1076 (44,9%)	310/716 (43,3%)	1,04 (0,93; 1,15) p=0,5075	0,02 (-0,03; 0,06) p=0,5058
AEs po 1 dawce	215/1076 (20,0%)	165/716 (23,0%)	0,87 (0,72; 1,04) p=0,1193	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,1238
AEs po 2 dawce	140/1076 (13,0%)	122/716 (17,0%)	0,76 (0,61; 0,95) p=0,0181	-0,04 (-0,07; -0,01) NNH=25 (14; 162) p=0,0206
Gorączka ≥ 38,0	55/1076 (5,1%)	22/716 (3,1%)	1,66 (1,02; 2,70) p=0,0398	0,02 (0,00; 0,04) NNH=50 (26; 467) p=0,0285
Gorączka ≥ 38,5	31/1076 (2,9%)	10/716 (1,4%)	2,06 (1,02; 4,18) p=0,0446	0,01 (0,00; 0,03) NNH=68 (36; 602) p=0,0273
Gorączka ≥ 39,0	13/1076 (1,2%)	2/716 (0,3%)	4,33 (0,98; 19,11) p=0,0534	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0164
Gorączka ≥ 39,5	4/1076 (0,4%)	1/716 (0,1%)	2,66 (0,30; 23,77) p=0,3808	0,00 (0,00; 0,01) p=0,3175
Katar	340/1076 (31,6%)	201/716 (28,1%)	1,13 (0,97; 1,30) p=0,1136	0,04 (-0,01; 0,08) p=0,1086
Kaszel	164/1076 (15,2%)	111/716 (15,5%)	0,98 (0,79; 1,23) p=0,8805	0,00 (-0,04; 0,03) p=0,8807
Zmniejszona aktywność (apatia)	91/1076 (8,5%)	56/716 (7,8%)	1,08 (0,79; 1,49) p=0,6312	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6283
Ból głowy	90/1076 (8,4%)	64/716 (8,9%)	0,94 (0,69; 1,27) p=0,6708	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6728
Ból gardła	77/1076 (7,2%)	47/716 (6,6%)	1,09 (0,77; 1,55) p=0,6290	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6259
Zmniejszenie apetytu	57/1076 (5,3%)	42/716 (5,9%)	0,90 (0,61; 1,33) p=0,6058	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6093
Ból mięśni	40/1076 (3,7%)	28/716 (3,9%)	0,95 (0,59; 1,53) p=0,8340	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,8348

Wśród dzieci w wieku 2-8 lat zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w przypadku obu szczepionek, przy czym obserwowano mniej przypadków zdarzeń niepożądanych po podaniu drugiej dawki szczepionki niż po podaniu pierwszej dawki. Dodatkowo, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych po podaniu 2 dawki szczepionki było istotnie niższe u dzieci otrzymujących QLAIV niż u pacjentów otrzymujących TLAIV, RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,95), NNH = 25 (95% CI: 14; 162), p = 0,0181. Podobnie jak w całej populacji, istotnie częściej w przypadku szczepionki QLAIV obserwo-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

wano gorączkę, RR = 1,66 (95% CI: 1,02; 2,70), NNH = 50 (95% CI: 26; 467), p = 0,0398, jednak przypadki gorączki ≥ 39 stopni były rzadkie i nie różniły się istotnie między grupami. Poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowano z podobną częstością u osób otrzymujących oba rodzaje szczepionek i najczęściej obserwowano katar (31,6% vs 28,1%, QLAIV vs TLAIV), kaszel (15,2% vs 15,5%), zmniejszona aktywność (apatia, 8,5% vs 7,8%), ból głowy (8,4% vs 8,9%) oraz ból gardła (7,2% vs 6,6%).

6 TLAIV vs PBO – badania z randomizacją

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których przedstawiono porównanie donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki trójwartentnej przeciw grypie (TLAIV) z placebo (w postaci soli fizjologicznej lub substancji pomocniczych szczepionki): *Belshe 1998*, *Bergen 2004*, *Bracco 2009*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*. Odnaleziono w nich dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia – w niniejszym rozdziale ocena immunogenności nie została wzięta pod uwagę jako analizowany punkt końcowy (ocena dotyczyła szczepionek trójwartentnych, porównawczą analizę immunogenności szczepionki czterowalentnej przedstawiono we wcześniejszym rozdziale).

Dodatkowe dane do włączonych badań odnaleziono ponadto w następujących publikacjach: *Ambrose 2014* (ocena efektywności szczepienia w postaci analizy socjalno-ekonomicznych punktów końcowych), *Ambrose 2014a* (ocena skuteczności szczepień z podziałem na ciężkość grypy), *Belshe 2008* (ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepień u dzieci w wieku 2-7 lat), *Belshe 2000a* (ocena zapobiegania występowaniu zapalenia ucha środkowego), *Block 2009* (analiza *post-hoc* przedstawiająca wyniki na temat skuteczności szczepienia w populacji dzieci w wieku 2-6 lat), *Block 2011* (ocena skuteczności szczepienia rozpatrywana pod kątem występowania ostrego zapalenia ucha środkowego), *Heikkinen 2013* (ocena skuteczność szczepienia pod kątem występowania ostrego zapalenia ucha środkowego ogółem) i *Piedra 2002* (ocena długookresowego bezpieczeństwa w próbie *Belshe 1998*).

W badaniach *Belshe 1998*, *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* głównym analizowanym punktem końcowym była ocena (po podaniu pierwszej lub drugiej [w zależności od protokołu] dawki szczepionki lub placebo w pierwszym analizowanym sezonie grypowym) wystąpienia pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (*culture-confirmed influenza*), spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce (w badaniu *Tam 2007* sprecyzowano, że analiza dotyczyła populacji PP). Ocenę pojawienia się u pacjentów przypadków grypy, obok analizy immunogenności, zaprezentowano także w próbie *Forrest 2008*, jednak nie sprecyzowano, że był to główny punkt końcowy. Natomiast w próbach *Breiman 2009*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001* nie przedstawiono oceny skuteczności szczepionek, a jedynie ocenę immunogenności oraz zdarzeń niepożądanych związanych z przeprowadzonymi szczepieniami (w próbie *Vesikari 2006a* dodatkowo głównym punktem koń-

cowym była ocena czy wirusy zawarte w TLAIV są przenoszone od zaszczepionych dzieci do ich niezaszczepionych kontaktów z grupy placebo w warunkach dziennej opieki medycznej oraz oszacowanie prawdopodobieństwa takiego przeniesienia – punkt końcowy nieopisany w niniejszym rozdziale). Z kolei w próbie *Bergen 2004* na podstawie utworzonej bazy danych dotyczącej zużycia zasobów medycznych (tj. hospitalizacji, wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych lub oddziałach klinicznych) oceniano bezpieczeństwo stosowania szczepionki oraz rodzaj diagnozy przypisanej pacjentom – punkt końcowy nieopisany w niniejszym rozdziale. Z tych badań w niniejszym rozdziale zaprezentowano jedynie rezultaty bezpieczeństwa stosowania szczepionki TLAIV względem placebo.

W pięciu włączonych badaniach analizę przeprowadzono podczas jednego sezonu grypowego (*Bergen 2004, Breiman 2009, Forrest 2008, Vesikari 2006a i Zangwill 2001*). Z kolei w czterech pozostałych podczas dwóch następujących po sobie sezonach, z tym, że w próbie *Tam 2007* pacjenci, by otrzymać szczepionkę podczas 2 sezonu byli poddawani ponownej randomizacji (re-randomizacja) – natomiast w badaniach *Belshe 1998, Bracco 2009 i Vesikari 2006* otrzymali szczepienie lub placebo, zgodnie z przypisaniem ich do grup w sezonie pierwszym (w próbie *Bracco 2009* na skutek błędu oznaczenia szczepionek i placebo część pacjentów otrzymała interwencje inną niż przypisana podczas randomizacji).

Szczegółowe informacje na temat metodyki analizowanych prób zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Charakterystyka metodyki badań oceniających porównanie TLAIV vs PBO.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMI/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym	Typ analiz ¹	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Belshe 1998 (Belshe 1998, Belshe 2000) AV006</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R2; B2; W0)	2 sezony grypowe ²	nie	1070 vs 532	według rzeczywistości otrzymanej interwencji	wieloośrodkowe	granty (N01-AI-45250, N01-AI-45248, N01-AI-45251, N01-AI-25135, N01-AI-45252, and N01-AI-45249) z <i>National Institutes of Health</i> oraz <i>Aviron</i>
<i>Bergen 2004</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R1; B2; W0)	1 sezon grypowy (2000/2001)	nie	6473 vs 3216	według rzeczywistości otrzymanej interwencji ³	wieloośrodkowe (31)	<i>MedImmune Vaccines</i> (dostarczył szczepionki)
<i>Bracco 2009 D153-P504</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	2 sezony grypowe (2001 i 2002 r.)	nie	1067 vs 1064 vs 526 vs 543 ⁴	ITT i PP dla obu analizowanych sezonów grypowych oraz populacja bezpieczeństwa ⁵	35 (Południowa Afryka, Brazylia, Argentyna)	<i>Wyeth Vaccines Research and MedImmune</i>
<i>Breiman 2009</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W; przedstawiono przepływ pacjentów dotyczący oceny immunogenności)	1 sezon grypowy (styczeń-maj 2002 r.)	tak ⁶	832 vs 836 ⁷	populacja bezpieczeństwa ⁸	18 (Bangladesz, Chile, Kolumbia, Malezja, Peru, Filipiny, Tajlandia)	<i>Wyeth Vaccines Research</i>
<i>Forrest 2008 D153-P513</i>	<i>superiority</i>	IIA/2 (R1; B1; W0)	1 sezon grypowy ⁹	nie	ogółem 2172 ¹⁹	według rzeczywistości otrzymanej interwencji	wieloośrodkowe	<i>Wyeth Research</i>
<i>Tam 2007¹⁰ D153-P501</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R2; B2; W0)	2 sezony grypowe (między 30 września 2000 r. a 31 maja 2003 r.)	tak ¹¹	1653 vs 1111	ITT i PP dla obu analizowanych sezonów grypowych oraz populacja bezpieczeństwa ¹²	16 azjatyckich (Chiny, Hong Kong, Indie, Malezja, Filipiny, Singapur, Tajwan i Tajlandia)	<i>Wyeth Vaccines Research and MedImmune</i>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym	Typ analiz ¹	Liczba ośrodków	Sponsor
Vesikari 2006 D153-P502	superiority	IIA/5 (R2; B2; W1)	2 sezony grypowe (między 2 października 2000 r. a 31 maja 2002 r.)	tak ¹³	951 vs 665	ITT i PP dla obu analizowanych sezonów grypowych oraz populacja bezpieczeństwa ¹⁴	70 (Belgia, Finlandia, Izrael, Hiszpania i Wielka Brytania)	Wyeth Vaccines Research and MedImmune
Vesikari 2006a	superiority	IIA/3 (R1; B2; W0 ¹⁵)	1 sezon grypowy ¹⁶	nie	98 vs 99	populacja bezpieczeństwa ¹⁷	51 (Finlandia)	Wyeth Vaccines Research and MedImmune Vaccines
Zangwill 2001	superiority	IIA/3 (R2; B1; W0)	1 sezon grypowy	nie	500 ¹⁸	według rzeczywistości otrzymanej interwencji	bd. (Południowa Kalifornia)	Aviron

1 ponieważ z włączonych badań nie wypisywano danych na temat oceny immunogenności, w niniejszym rozdziale nie podano szczegółów na temat populacji uwzględnianej w takiej analizie;

2 pacjenci z grupy dwóch dawek byli szczepieni najpierw między 21 sierpnia 1996 r. a 23 października 1996 r., a następnie między 15 października 1996 a, a 11 stycznia 1997 r., a dzieci otrzymujące jedną dawkę szczepienia między 30 września 1996 r., a 5 grudnia 1996 r.; w drugim sezonie dzieci otrzymywały bez re-randomizacji pojedynczą dawkę szczepienia lub PBOe, zgodnie z pierwotnym przydziałem do grup;

3 w badaniu przeprowadzono analizy z uwzględnieniem wyróżnionych podgrup wiekowych (1-8 lat, 9-17 lat, 12-17 miesięcy oraz 18-35 miesięcy), a także biorąc pod uwagę czy dzieci otrzymały jedną czy dwie dawki szczepienia, oddzielnie dla każdej dawki, jak i łącznie;

4 odpowiednio TLAIV (1 dawka), TLAIV (2 dawki), PBOs (sól fizjologiczna), PBOe (substancje pomocnicze szczepionki);

5 populacja PP obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie zgodnie z randomizacją, nie stwierdzono u nich większych naruszeń protokołu oraz byli obserwowani przez co najmniej 15 dni po ostatnim szczepieniu w każdym sezonie; populacja ITT składa się z dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę analizowanego leczenia; populacja oceny immunogenności obejmowała dzieci z populacją PP, dla których dostępne był pomiar miana przeciwciał przed i ≥ 1 pomiar po wykonaniu szczepienia; populacja bezpieczeństwa obejmowała dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki analizowanej w badaniu;

6 zaplanowano wielkość próby na około 2400 dzieci – przyjmując, że 85% dzieci ukończy badanie oszacowano, że włączenie do poszczególnych grup ≥ 680 pacjentów zapewni $\geq 90\%$ moc statystyczną do wykazania że jednoczesne podanie TLAIV i OPV jest nie mniej skuteczne w porów-

naniu do oddzielnego podania tych szczepionek, zakładając odsetek odpowiedzi na poziomie 48-68% dla trzech szczepów szczepionki przeciw grypie i $\geq 75\%$ dla OPV;

7 w próbie razem z TLAIV i PBOs dzieci otrzymały także OPV; w badaniu wyróżniono jeszcze grupę dzieci, którzy otrzymywali tylko TLAIV bez OPV (nie została ona opisana, gdyż warunki otrzymywania szczepionki i placebo były identyczne, jedynie kiedy w obu takich grupach dzieci dostały także szczepionkę OPV);

8 obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie (TLAIV, OPV lub PBOs), nawet jeśli otrzymali leczenie, do którego nie zostali przypisani w wyniku randomizacji; dla drugiej dawki populację oceny bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy w drugiej dawce otrzymali to samo, co w pierwszej;

9 data odcięcia danych 30 listopada 2002 r.;

10 na stronie czasopisma nie został odnaleziony odnośnik do suplementu *on-line*, wspomnianego w treści publikacji

11 wielkość analizowanej próby została skalkulowana w oparciu o założony odsetek zachorowań na potwierdzoną wirusologicznie grypę (12% dla PBOs i 3% dla TLAIV, co obserwowano w publikacji *Belshe 2000*) oraz z przyjęciem odsetka przedwczesnego przerwania badania na poziomie $\leq 60\%$ w ciągu 2 lat; zaplanowana wielkość próby wynosząca 3000 dzieci (1800 w grupie TLAIV i 1200 w grupie PBOs) umożliwi wykazanie z $\geq 90\%$ mocą statystyczną skuteczności na poziomie 45% przy poziomie istotności 0,05;

12 populacja PP w 1 analizowanym sezonie grypowym obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali wszystkie dawki przypisanego leczenia oraz uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 15 dni po otrzymaniu drugiej dawki TLAIV lub PBOs; natomiast populacja PP w drugim analizowanym sezonie grypowym składała się z wszystkich pacjentów

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- poddanych ponownej randomizacji, którzy otrzymali przypisane leczenie i uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 15 dni po szczepieniu; populacja ITT w 2sezonie grypowym składa się z wszystkich pacjentów poddanych re-randomizacji; populacja bezpieczeństwa obejmowała dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki analizowanej w badaniu;
- 13 wielkość analizowanej próby została obliczona w oparciu o założony odsetek zachorowań na potwierdzoną wirusologiczną grypę (odpowiednio 12% dla PBOs i 3% dla TLAIV, co obserwowano w publikacji *Belshe 2000*) oraz z przyjęciem odsetka przedwczesnego przerwania badania na poziomie $\leq 25\%$; wskazano, że włączenie 1100 dzieci, u których możliwa będzie przeprowadzona ocena (przy randomizacji 3:2) zapewniała $\geq 90\%$ moc statystyczną, że dolna granica 95% przedziału ufności dla skuteczności w pierwszym sezonie wyniesie 45%; zaplanowana wielkość grupy w niniejszym badaniu umożliwia wykrycie z $\geq 80\%$ mocą statystyczną różnicy między TLAIV i PBOs w zakresie 4,3-8,2%;
 - 14 populację ITT próby stanowili wszyscy pacjenci poddano randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki lub PBOs w 1 sezonie grypowym lub którzy otrzymali pojedynczą dawkę szczepionki lub placebo na początku 2 analizowanego sezonu grypowego; natomiast populację PP dzieci, które otrzymały oba szczepienia lub pojedyncze w 2 roku badania oraz którzy nie otrzymali żywej szczepionki w ciągu 28 dni od każdego szczepienia i u których nie stwierdzono większych naruszeń protokołu próby; populację bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę analizowanej szczepionki (TLAIV lub PBOs);
 - 15 nie podano informacji co stało się z jednym pacjentem, który nie ukończył badania w grupie PBOe;
 - 16 uwzględnione dzieci włączono między 16 listopada 1999 r., a 15 lutego 2000 r.;
 - 17 populacja oceny bezpieczeństwa składała się z wszystkich włączonych dzieci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo;
 - 18 w publikacji nie podano liczebności poszczególnych grup - dwie dawki szczepionki otrzymało 474 (w odstępie 2-miesięcznym);
 - 19 $n = 525$ dla TLAIV $10^{7\pm 0,5}$ i $n = 516$ dla grupy PBOs.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wszystkie badania były próbami wielośrodkowymi. Pięć uwzględnionych prób charakteryzowało się bardzo dobrą lub dobrą jakością metodologiczną wg skali Jadad. Trzy (*Bergen 2004*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*) oceniono jako umiarkowane, głównie z uwagi na brak lub szczątkowe informacje na temat szczegółów randomizacji i/lub zaślepienia, a także przepływu pacjentów. Za najgorszą pod względem metodologicznym uznano próbę *Forrest 2008*, która otrzymała 2 na 5 punktów w skali Jadad.

Dodatkowo, włączone badania oceniono również przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration, biorąc pod uwagę możliwe błędy systematyczne badania. W większości analizowanych badań podano szczegółowe informacje na temat metod randomizacji, które uznano za poprawne. Tylko w próbach *Bergen 2004*, *Forrest 2008* oraz *Vesikari 2006a* nie przedstawiono takich informacji, dlatego ryzyko związane z procedurą i utajnieniem randomizacji uznano w nich za niejednoznaczne. We wszystkich analizowanych badaniach zastosowano podwójne zaślepienie. Tylko w jednej próbie (*Bracco 2009*) podano informacje o tym, że badacze oceniający skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek byli zaślepieni. W próbach, gdzie nie podano takiej informacji, ale większość wyników była oparta o obiektywną oceną miana przeciwciał, ryzyko uznano za niejednoznaczne. Z kolei w badaniach *Bergen 2004*, *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a* z uwagi na brak informacji o zaślepieniu badaczy oceniających wyniki, jak i brak danych na temat immunogenności szczepionek, ryzyko to uznano za wysokie. W większości analizowanych prób analizy przeprowadzono według przypisanego leczenia i nie podano w nich informacji na temat utraty pacjentów, co spowodowało, że ryzyko niekompletności wyników oceniono w nich jako niejednoznaczne. Tylko w dwóch próbach (*Bracco 2009* i *Vesikari 2006*) podano szczegółowe informacje o populacjach przeprowadzonych analiz z jednoczesnym wskazaniem niskiego odsetka dzieci utraconych z obserwacji – dlatego ryzyko niekompletności wyników uznano w nich za niskie. Ponieważ we wszystkich analizowanych badaniach przedstawiono rezultaty dla wszystkich najważniejszych punktów końcowych zadeklarowanych w opisie metodyki prób, ryzyko selektywnej prezentacji wyników uznano w nich za niskie. Nie stwierdzono również żadnych innych, dodatkowych czynników które mogłyby stanowić źródło błędu systematycznego w ocenianej próbie.

Wyniki analizy przedstawiono szczegółowo w kolejnej tabeli.

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Ocena ryzyka błędu systematycznego	<i>Belshe 1998</i>	<i>Bergen 2004</i>	<i>Bracco 2009</i>	<i>Breiman 2009</i>	<i>Forrest 2008</i>	<i>Tam 2007</i>	<i>Vesikari 2006</i>	<i>Vesikari 2006a</i>	<i>Zangwill 2001</i>
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) w stosunku 2:1, z uwzględnieniem sekwencji randomizacji w przygotowywaniu i etykietowaniu materiałów oraz by każde dziecko otrzymało kolejne dostępne miejsce w danym ośrodku badawczym (każde dziecko było randomizowane indywidualnie)	Randomizacja w stosunku 2:1; nie przedstawiono dodatkowych szczegółów odnośnie randomizacji	Randomizacja w stosunku 2:2:1:1 według wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej	Randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego	Brak informacji o szczegółach randomizacji	Randomizacja w stosunku 3:2 (rok 1) według wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej (przez firmę <i>Wyeth</i>); w 2 roku re-randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego	Randomizacja w stosunku 3:2 według wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej (przez firmę <i>Wyeth</i>)	Randomizacja w stosunku 1:1; nie przedstawiono dodatkowych szczegółów odnośnie randomizacji	Randomizacja przeprowadzona w oparciu o generowane komputerowo listy
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) w stosunku 2:1, z uwzględnieniem sekwencji randomizacji w przygotowywaniu i etykietowanie materiałów oraz by każde dziecko otrzymało kolejne dostępne	Randomizacja w stosunku 2:1; nie przedstawiono dodatkowych szczegółów odnośnie randomizacji	Randomizacja w stosunku 2:2:1:1 według wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej	Randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego	Brak informacji o szczegółach randomizacji	Randomizacja w stosunku 3:2 (sezon 1) według wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej (przez firmę <i>Wyeth</i>); w 2 roku re-randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego	Randomizacja w stosunku 3:2 według wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej (przez firmę <i>Wyeth</i>)	Randomizacja w stosunku 1:1; nie przedstawiono dodatkowych szczegółów odnośnie randomizacji	Randomizacja przeprowadzona w oparciu o generowane komputerowo listy

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Ocena ryzyka błędu systematycznego	Belshe 1998	Bergen 2004	Bracco 2009	Breiman 2009	Forrest 2008	Tam 2007	Vesikari 2006	Vesikari 2006a	Zangwill 2001
	miejsce w danym ośrodku badawczym (każde dziecko było randomizowane indywidualnie)								
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (performance bias)	Podwójne zaślepienie; placebo nie rozróżnialne od szczepionki pod względem wyglądu i zapachu	Podwójne zaślepienie; w szczepionce i placebo znajdował się płyn omocznio- wy, zawierającego bufor sacharozowo- fosforanowo- glutaminianowy	Pacjenci oraz personel medyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek byli zaślepieni przez cały czas trwania badania	Podwójne zaślepienie; placebo wyglądem i sposobem podawania identyczne ze szczepionką	Podwójne zaślepienie	Podwójne zaślepienie; w 1 roku szczepionka i placebo była oznaczana 1 z 5 kodów (3 z nich odnosiły się do TLAIV a 2 do PBO)	Podwójne zaślepienie, w 1 roku szczepionka i placebo była oznaczana 1 z 5 kodów (3 z nich odnosiły się do TLAIV a 2 do PBO); w obu latach badania pacjenci, ich opiekunowie i badacze nie byli świadomi, w której grupie znajdują się uczestnicy badania; szczepionka i placebo dostarczane były w identycznie zapakowanych podajnikach	Podwójne zaślepienie; placebo pod względem opakowania i oznaczenia identyczne ze szczepionką	Zaślepienie uczestników, opiekunów oraz badaczy
Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek, ale część punktów końcowych było	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek	Pacjenci oraz personel medyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek byli zaślepieni przez cały czas trwania badania; ponadto część punktów końco-	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek, ale część punktów końcowych było	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek, ale część punktów końcowych było	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek, ale część punktów końcowych było	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek, ale część punktów końcowych było

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia


Ocena ryzyka błędu systematycznego	Belshe 1998	Bergen 2004	Bracco 2009	Breiman 2009	Forrest 2008	Tam 2007	Vesikari 2006	Vesikari 2006a	Zangwill 2001
	obiektywnych, ocenianych w oparciu o pomiar miana przeciwciał		wych było obiektywnych, ocenianych w oparciu o pomiar miana przeciwciał	obiektywnych, ocenianych w oparciu o pomiar miana przeciwciał	obiektywnych, ocenianych w oparciu o pomiar miana przeciwciał	obiektywnych, ocenianych w oparciu o pomiar miana przeciwciał			obiektywnych, ocenianych w oparciu o pomiar miana przeciwciał
Niekompletność wyników (attrition bias)	Analiza według przypisanego leczenia, nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji	Analiza według przypisanego leczenia, nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji	Analiza w populacji ITT lub PP lub oceny immunogenności, utrata z obserwacji była rzadka i występowała z podobną częstością w analizowanych grupach (0,2-1,5% w sezonie pierwszym i 0,1-0,5% w sezonie drugim)	Analiza według przypisanego leczenia, nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji	Analiza według przypisanego leczenia, nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji	Analiza w populacji ITT lub PP, nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji	Analiza w populacji ITT lub PP, utrata z obserwacji była rzadka (1,0% w sezonie pierwszym badania i 0,6% w sezonie drugim)	Analiza głównie w populacji oceny bezpieczeństwa [^]	Analiza według przypisanego leczenia, nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu; z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (szczepionka przeciw grypie) selektywna prezentacja wyników jest mało prawdopodobne, gdyż efektywność takiej interwencji została również oceniona	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu; z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (szczepionka przeciw grypie) selektywna prezentacja wyników jest mało prawdopodobne, gdyż efektywność takiej interwencji została również oceniona	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu; z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (szczepionka przeciw grypie) selektywna prezentacja wyników jest mało prawdopodobne, gdyż efektywność takiej interwencji jest oceniana w zasadzie	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu; z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (szczepionka przeciw grypie) selektywna prezentacja wyników jest mało prawdopodobne, gdyż efektywność takiej interwencji została również oceniona	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu


Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)


we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Ocena ryzyka błędu systematycznego	<i>Belshe 1998</i>	<i>Bergen 2004</i>	<i>Bracco 2009</i>	<i>Breiman 2009</i>	<i>Forrest 2008</i>	<i>Tam 2007</i>	<i>Vesikari 2006</i>	<i>Vesikari 2006a</i>	<i>Zangwill 2001</i>
	w kontekście immunogenności		w kontekście immunogenności	jedynie w kontekście immunogenności			w kontekście immunogenności		
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego

[^] nie podano informacji co stało się z jednym pacjentem, który nie ukończył badania w grupie PBOe;

 Kolorem zielonym oznaczono niskie ryzyko błędu systematycznego;

 Kolorem czerwonym oznaczono wysokie ryzyko błędu systematycznego;

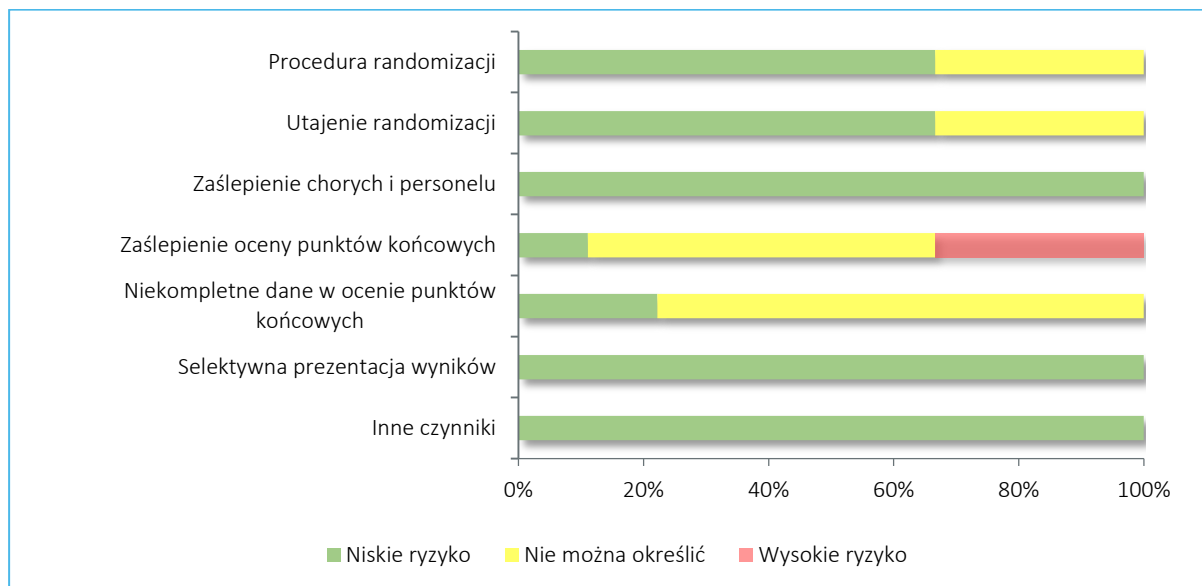
 Kolorem żółtym oznaczono niejednoznaczne ryzyko błędu systematycznego (nie można określić).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.



W czterech analizowanych próbach (*Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a*) przedstawiono przepływ pacjentów, wskazujący liczbę uczestników w danym etapie próby. Badanie *Bracco 2009* ukończyło w zależności od analizowanej grupy 96,1-97,9% dzieci w pierwszym sezonie grypowym i 98,1-99,3% pacjentów w sezonie drugim, a próby *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a* około 97% uwzględnionych dzieci (odpowiednio pierwszy lub jedyny analizowany sezon grypowy). W próbach *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* podano informacje na temat odsetka pacjentów utraconych z obserwacji, który był niski i mieścił się w zakresie 0,2-1,5% (oba sezony) w poszczególnych wyodrębnionych grupach pierwszego badania i ogółem 1% dla drugiego w pierwszym sezonie i 0,6% w drugim. Z kolei w analizie PP w pierwszym sezonie grypowym w badaniach uwzględniono około 86-92% dzieci. Niższy odsetek dzieci uwzględniono w takiej ocenie w drugim sezonie grupowym wziętym pod uwagę w próbie *Bracco 2009*, gdzie wyniósł on 93,4% w grupie TLAIV1d, 46,0% w grupie TLAIV2d, 92,4% w grupie PBOs i 0% w grupie PBOe, a także w badaniu *Vesikari 2006* – 60,4% w grupie TLAIV i 62,1% w grupie PBOs. Do najczęstszych powodów nie uwzględnienia pacjentów w analizie PP w roku pierwszym badań należał brak otrzymania drugiej dawki szczepionki czy otrzymanie innej żywej szczepionki w ciągu 28 dni od

podania dawki szczepionki analizowanej w badaniu. Informacji na temat przepływu pacjentów nie odnaleziono natomiast w próbach *Belshe 1998*, *Bergen 2004*, *Forrest 2008* (w próbie tej podano jedynie, że z 2172 dzieci włączonych do badania, 2107 pacjentów spełniało kryteria populacji analizy pierwotnej [z ang. *primary analysis population*]) i *Zangwill 2001*.

Tabela 20. Przepływ pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.

Etap badania	Bracco 2009				Tam 2007**		Vesikari 2006		Vesikari 2006a	
	TLAIV1d	TLAIV2d	PBOs	PBOe	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOe
1 rok podania										
Randomizacja	1067	1064	526	543	1900	1274	1059	725	98	99
Ukończenie badania	1033 (96,8%)	1023 (96,1%)	515 (97,9%)	517 (95,2%)	–	–	1033 (97,5%*)	702 (96,8%*)	96* (98%)	95* (96%)
Przedwczesne zakończenie badania:	34 (3,2%)	41 (3,9%)	11 (2,1%)	26 (4,8%)	–	–	26 (2,5%)* ^{^^^}	23 (3,2%)* ^{^^^}	2 (2%*)	3 (3%*) ^{***}
Wycofanie zgody przez rodziców/opiekunów	22 (2,1%)	22 (2,1%)	10 (1,9%)	15 (2,8%)	–	–	–	–	2 (2%*)	2 (2%*)
Utrata z obserwacji	10 (0,9%)	16 (1,5%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)	–	–	–	–	–	–
Zgon	0 (0%)	2 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
Inne	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,2%)	–	–	24 (2,3%*)	21 (2,9%*)	–	–
Decyzja badacza	2 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,4%)	–	–	–	–	–	–
Naruszenie protokołu badania	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
AEs	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	2 (0,2%*)	2 (0,3%*)	–	1 (1%*)
Włączeni do analizy PP	935 (87,6%)	944 (88,7%)	474 (90,1%)	468 (86,2%)	1653 (87%*)	1111 (87%*)	951 (89,8%*)	665 (91,7%*)	–	–
Przyczyny wykluczenia z analizy PP:	bd.^	bd.^	bd.^	bd.^	–	–	bd.^	bd.^	–	–
Brak otrzymania drugiej dawki szczepionki	104 (9,8%)	99 (9,3%)	42 (8,0%)	60 (11,0%)	–	–	85 (8,0%*)	46 (6,3%*)	–	–
Otrzymanie innej żywej szczepionki	21 (2,0%)	18 (1,7%)	10 (1,9%)	10 (1,8%)	–	–	14 (1,3%*)	6 (0,8%*)	–	–

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Etap badania	Bracco 2009				Tam 2007**		Vesikari 2006		Vesikari 2006a	
	TLAIV1d	TLAIV2d	PBOs	PBOe	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOe
w ciągu 28 dni od podania dawki szczepionki										
Otrzymanie szczepionki poza randomizacją	9 (0,8%)	4 (0,4%)	1 (0,2%)	6 (1,1%)	–	–	2 (0,2%*)	7 (1,0%*)	–	–
Wiek <6 lub >36 miesięcy	2 (0,2%)	3 (0,3%)	1 (0,2%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
Obserwacja po otrzymaniu drugiej dawki <15 dni	0 (0%)	2 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
Ciężka choroba przewlekła	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
Obniżona odporność (<i>immuno-compromised</i>)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
Otrzymanie innej szczepionki przeciw grypie	4 (0,4%)	1 (0,1%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)	–	–	1 (0,1%*)^^	0 (0%)	–	–
Otrzymanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
Otrzymanie immunoglobulin	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	–	–	2 (0,2%*)	1 (0,1%*)	–	–
Otrzymanie niewłaściwej dawki szczepionki	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
Pominięcie wizyty kontrolnej	–	–	–	–	–	–	1 (0,1%*)	0 (0%)	–	–
Stan zdrowia niezgodny z kryteriami włączenia	–	–	–	–	–	–	1 (0,1%*)	0 (0%)	–	–
Dodatni wymaz nie pasujący do żadnego pacjenta	–	–	–	–	–	–	0 (0%)	1 (0,1%*)	–	–
Dodatni wymaz pasujący do	–	–	–	–	–	–	0 (0%)	1 (0,1%*)	–	–

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Etap badania	Bracco 2009				Tam 2007**		Vesikari 2006		Vesikari 2006a	
	TLAIV1d	TLAIV2d	PBOs	PBOe	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOe
pacjenta, który nie był rozstrzygający										
2 rok podania										
Randomizacja	735	732	370	365	–	–	1119	–	–	–
Ukończenie badania	721 (98,5%)	730 (99,3%)	367 (99,2%)	358 (98,1%)	–	–	1112 (99,4%)	–	–	–
Przedwczesne zakończenie badania:	11 (1,5%)	5 (0,7%)	3 (0,8%)	7 (1,9%)	–	–	7 (0,6%*)	–	–	–
Wycofanie zgody przez rodziców/opiekunów	4 (0,5%)	3 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
Utrata z obserwacji	3 (0,4%)	1 (0,1%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)	–	–	1 (bd.)	–	–	–
Zgon	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
Inne	3 (0,4%)	1 (0,1%)	0 (0%)	2 (0,5%)	–	–	–	–	–	–
Decyzja badacza	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
Naruszenie protokołu badania	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,5%)	–	–	–	–	–	–
AEs	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)	–	–	0 (0%)	–	–	–
Włączeni do analizy PP	684 (93,4%)	338 (46,0%)	342 (92,4%)	0 (0%)	–	–	640 (bd.)	–	–	–
<u>Przyczyny wykluczenia z analizy PP:</u>	bd.^	bd.^	bd.^	bd.^	–	–	17 (bd.)	–	–	–
Otrzymanie szczepionki poza randomizacją	3 (0,4%)	372 (50,5%)	4 (1,1%)	365 (100%)	–	–	–	–	–	–
Poza populacją PP w 1 roku	32 (4,4%)	30 (4,1%)	17 (4,6%)	22 (6,0%)	–	–	–	–	–	–

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Etap badania	Bracco 2009				Tam 2007**		Vesikari 2006		Vesikari 2006a	
	TLAIV1d	TLAIV2d	PBOs	PBOe	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOe
Otrzymanie innej żywej szczepionki w ciągu 28 dni od podania dawki szczepionki	16 (2,1%)	23 (3,2%)	12 (3,2%)	11 (3,0%)	-	-	-	-	-	-
Otrzymanie immunoglobulin	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Obserwacja po otrzymaniu dawki <15 dni	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Otrzymanie innej szczepionki przeciw grypie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,5%)	-	-	-	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** na stronie czasopisma nie został odnaleziony odnośnik do suplementu *on-line*, wspomnianego w treści publikacji, ze szczegółowymi danymi na temat przepływu pacjentów;

*** nie podano przyczyny nie ukończenia próby przez 1 pacjenta z grupy PBOe;

^ pacjenci mogli być wykluczeni z analizy z ≥ 1 przyczyny;

^^ wcześniejszej;

^^^ większość z powodu wycofania zgody przez rodziców lub utraty z obserwacji (odpowiednio 1,2% i 1,0%).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Dodatkowo w publikacji *Breiman 2009* przedstawiono informacje na temat włączenia lub wykluczenia pacjentów z analizy immunogenności, która nie była punktem końcowym rozpatrywanym w niniejszym raporcie dla porównania TLAIV vs PBO. Niemniej jednak, z uwagi na brak ogólnych danych na temat przepływu pacjentów w tym badaniu, dane te zebrano w poniższej tabeli w celach poglądowych.

Tabela 21. Włączenie lub wykluczenia pacjentów z analizy immunogenności w próbie *Breiman 2009*.

Etap badania <i>Breiman 2009</i>	TLAIV [^]	PBOe [^]
Randomizacja	832	836
Uwzględnieni w analizie immunogenności	716 (86,1%)	726 (86,8%)
<u>Przyczyny wykluczenia z analizy immunogenności:</u>	116 (13,9%)	110 (13,2%)
Niekompletne szczepienie	77 (9,3%)	62 (7,4%)
Naruszenie protokołu	58 (7,0%)	58 (6,9%)
Niekompletne pomiary (<i>incomplete assay results</i>)	49 (5,9%)	45 (5,4%)
Przerwy między szczepieniami poza 35±7 dni	22 (2,6%)	27 (3,2%)
Otrzymanie innej żywej szczepionki w ciągu 28 dni	17 (2,0%)	9 (1,1%)
Pobranie próbek do analizy poza wyznaczonym zakresem (<i>sample timing outside window</i>)	15 (1,8%)	14 (1,7%)
Otrzymanie szczepienia poza randomizacją	4 (0,5%)	3 (0,4%)
Otrzymanie szczepienia OPV w ciągu 60 dni	2 (0,2%)	1 (0,1%)
Otrzymanie pierwotnej serii szczepień OPV w wieku starszym niż 1 rok	–	2 (0,2%)
Brak przeprowadzenia pomiarów	–	2 (0,2%)

[^] w obu grupach dzieci otrzymały także OPV; nie przedstawiono danych dla dzieci, który otrzymały tylko TLAIV.

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W większości analizowanych badań w kryteriach włączenia podano, że uwzględniano dzieci w dobrym stanie zdrowia, który określano przeważnie na podstawie wywiadu medycznego, badań lekarskich i oceny klinicznej. Do większości prób włączano dzieci w wieku do 36 miesięcy (tylko w próbie *Belshe 1998* uwzględniono dzieci w wieku do 71 miesięcy, a w badaniu *Bergen 2004* aż do 17 lat). W czterech

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

próbach włączano półroczne dzieci (*Bracco 2009, Breiman 2009, Forrest 2008 i Vesikari 2006*), natomiast w pięciu pozostałych dopiero w wieku 9, 12 lub 15 miesięcy (odpowiednio *Vesikari 2006a; Tam 2007, Bergen 2004 i Zangwill 2001*; oraz *Belshe 1998*). W próbie *Vesikari 2006* podano dodatkowo, że wymagano, aby dzieci uczestniczyły w opiece dziennej przez ≥ 12 godzin w tygodniu, w badaniu *Vesikari 2006a*, że włączono dzieci uczęszczające do opieki dziennej w Tampere i Turku w Finlandii przez co najmniej 3 dni w ciągu tygodnia na co najmniej 4 godziny, a w próbie *Zangwill 2001* pacjentów znajdujących się pod opieką ambulatoryjną klinik pediatrycznych na terenie Południowej Kalifornii. Dodatkowo w próbie *Breiman 2009* wymagano, aby dzieci włączone do badania w pierwszym roku życia otrzymały trzy dawki OPV.

W prawie wszystkich analizowanych badaniach kryterium wykluczenia stanowiła alergia na jajka oraz choroba przewlekła, będąca wskazaniem do zastosowania szczepionki inaktywowanej (w większości badań określono ją jako poważną i dla przykładu wymieniono postępującą chorobę neurologiczną, zespół Downa lub inne zaburzenia cytoogenetyczne czy też immunosupresję). Ponadto w części badań zaznaczono, że dzieci nie mogły otrzymać m.in. aspiryny lub produktu ją zawierającego w ciągu 2 tygodni przed włączeniem lub szczepieniem (*Breiman 2009, Forrest 2008 i Vesikari 2006* – w pierwszym badaniu wykluczano też pacjentów, u których przewidywano, że może dojść do użycia takiego produktu podczas badania), szczepionki przeciw grypie przed włączeniem (jakiegokolwiek [w tym w fazie badań] dla prób *Bracco 2009, Breiman 2009, Forrest 2008 i Vesikari 2006*, gdzie dodatkowo dzieci nie mogły otrzymać szczepionki przeciw grypie z żywymi wirusami w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem; żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu 1 miesiąca lub szczepionki inaktywowanej w ciągu 2 tygodni przed włączeniem oraz szczepionki trójwalentnej przeciw grypie na sezon 2000/2001 w badaniu *Bergen 2004*; w ciągu 2 tygodni przed włączeniem w próbie *Vesikari 2006* oraz wcześniejszej TLAIV lub inaktywowanej szczepionki w próbie *Zangwill 2001*) czy też produktów krwiopochodnych (w tym immunoglobulin) w ciągu 3 lub 6 miesięcy przed włączeniem (odpowiednio *Zangwill 2001* oraz *Forrest 2008 i Vesikari 2006*; w pierwszym dodatkowo wykluczano dzieci, u których przewidywano zastosowania takiego leczenia podczas trwania badania).

Podsumowanie kryteriów włączenia oraz wykluczenia we włączonych badaniach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Belshe 1998</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek 15-71 miesięcy dobry stan zdrowia 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła choroba, która jest wskazaniem do zastosowania szczepionki inaktywowanej alergia na jajka
<i>Bergen 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek 1-17 lat dobry stan zdrowia 	<ul style="list-style-type: none"> szczepienie trójwartentną szczepionką przeciw grypie (szczepu przewidziane na sezon 2000/2001) otrzymanie żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu 1 mies. przed włączeniem lub szczepionki inaktywowanej w ciągu 2 tyg. przed włączeniem alergia na jajka lub astma w wywiadzie gorączka (> 37,8°C mierzone doustnie) lub choroba układu oddechowego w ciągu 72 godz. przed włączeniem niedobór odporności lub przyjmowanie leków immunosupresyjnych
<i>Bracco 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek 6 do < 36 miesięcy dobry stan zdrowia 	<p>W 1 roku badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> poważna (<i>serious</i>) choroba przewlekła, immunosupresja lub obecność członka rodziny o obniżonej odporności otrzymanie jakiegokolwiek (w tym w fazie badań) szczepionki przeciw grypie przed włączeniem alergia na jakikolwiek składnik TLAIV lub placebo jakikolwiek stan medyczny, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na otrzymane wyniki <p>W 2 roku badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w 1 roku badania i otrzymanie co najmniej 1 dawki szczepionki lub placebo kompletna ocena skuteczności i bezpieczeństwa w ciągu 1 okresu obserwacji
<i>Breiman 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek 6 do < 36 miesięcy otrzymanie 3 dawek OPV w ciągu 1 roku życia 	<ul style="list-style-type: none"> poważna choroba przewlekła stosowanie innego leku w fazie badań w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania lub podejrzenie, że jeden z nich może być stosowany podczas przebiegu badania obecność członka rodziny o obniżonej odporności stosowanie jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie przed włączeniem alergia na jajka w wywiadzie otrzymanie produktu zawierającego aspirynę w ciągu 2 tyg. przed szczepieniem lub podejrzenie, że może być on zastosowany podczas przebiegu badania jakikolwiek stan pacjenta, który mógłby zaburzyć interpretację wyników
<i>Forrest 2008</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek 6 do < 36 miesięcy dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad, badanie lekarskie i ocenę 	<ul style="list-style-type: none"> poważna choroba przewlekła, w tym postępująca choroba neurologiczna, zespół Downa, inne zaburzenia cytogenetyczne rozpoznana lub podejrzewana choroba układu odpornościowego

Fluenc Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	kliniczną	<p>lub leczenie immunosupresyjne, w tym ogólnoustrojowe kortykosteroidy</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunosupresja lub obecność członka rodziny z obniżoną odpornością • otrzymanie produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem • otrzymanie jakiegokolwiek (w tym w fazie badań) szczepionki przeciw grypie przed włączeniem • udokumentowana alergia na jajka lub białko jajka lub jakiegokolwiek inne składniki TLAIV lub PBO • potwierdzona klinicznie choroba dróg oddechowych ze świszczącym oddechem w ciągu 2 tyg. przed włączeniem • otrzymanie aspiryny lub produktu zawierającego aspirynę w ciągu 2 tyg. przed włączeniem • otrzymanie szczepionki zawierającej żywe wirusy w ciągu 1 mies. po szczepieniu wykonanym w badaniu • jakiegokolwiek stan medyczny, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na interpretację wyników
<i>Tam 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 12 do < 36 miesięcy • dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad, badanie lekarskie i ocenę kliniczną • dzieci, które były szczepione w pierwszym roku badania i nie stwierdzono u nich kryteriów wykluczenia mogły być poddane re-randomizacji w drugim roku badania 	<ul style="list-style-type: none"> • poważna choroba przewlekła, w tym postępująca choroba neurologiczna, zespół Downa lub inne zaburzenie cytogenetyczne bądź rozpoznana lub podejrzewana choroba układu odpornościowego • udokumentowana alergia na jajka lub białko jajka
<i>Vesikari 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 6 do < 36 miesięcy • dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad i badanie lekarskie • wymagano, aby dzieci uczestniczyły w opiece dziennej przez ≥ 12 godz./tydz. • w drugim roku badania mogły wziąć udział dzieci, które nadal cechował dobry stan zdrowia oraz otrzymały pierwsze dawkowanie i ukończyły okres obserwacji w pierwszym roku próby 	<ul style="list-style-type: none"> • poważna choroba przewlekła, w tym zespół Downa, inne zaburzenia cytogenetyczne bądź immunosupresja lub członek gospodarstwa domowego z immunosupresją • stosowania immunoglobulin w okresie 6 mies. poprzedzających włączenia do badania • otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki lub leku w fazie badań w ciągu 1 mies. poprzedzającego włączenie do badania • leczenie przeciw grypie w ciągu 2 tyg. przed włączeniem do badania • alergia na jajka lub białko jajka • potwierdzona klinicznie choroba dróg oddechowych ze świszczącym oddechem w ciągu 2 tyg. przed włączeniem • otrzymanie aspiryny w ciągu 2 tyg. przed włączeniem • otrzymanie szczepionki zawierającej żywe wirusy w ciągu 1 mies. przed włączeniem • wcześniejsze szczepienie przeciw grypie (dla 1 roku badania) lub szczepienie przeciw grypie poza protokołem badania (dla 2 roku próby)

Fluenc Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Vesikari 2006a</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek 9 do < 36 miesięcy dobry stan zdrowia dzieci uczęszczające do opieki dziennej w Tampere i Turku w Finlandii, przez co najmniej 3 dni w ciągu tygodnia na co najmniej 4 godziny na dzień[^] 	<ul style="list-style-type: none"> poważna choroba przewlekła immunosupresja
<i>Zangwill 2001</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12 do 36 miesięcy dzieci otoczone opieką ambulatoryjną klinik pediatrycznych na terenie Południowej Kalifornii 	<ul style="list-style-type: none"> alergia na jajka lub białko jajka istotne choroby przewlekłe, którą są wskazaniem do otrzymania szczepionki inaktywowanej niedobór odporności lub terapia immunosupresyjna ostra choroba przebiegająca z gorączką w ciągu 7 dni lub choroba górnych dróg oddechowych w ciągu 3 dni po szczepieniu wcześniejsze otrzymanie TLAIW lub inaktywowanej szczepionki przeciw grypie otrzymanie leku w fazie badań w ciągu 1 mies. po szczepieniu otrzymanie jakiegokolwiek innej żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu miesiąca lub przewidywane otrzymanie kolejnej żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu 1 mies. po zaszczepieniu w badaniu otrzymanie jakiegokolwiek inaktywowanej szczepionki w ciągu 2 tyg. lub przewidywane otrzymanie takiej kolejnej inaktywowanej szczepionki w ciągu 2 tyg. od otrzymania szczepienia w badaniu świszczący oddech lub stosowanie leków rozszerzających oskrzela w ciągu 2 tyg. przed szczepieniem otrzymanie jakichkolwiek produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed szczepieniem lub przewidywane ich otrzymanie podczas trwania badania przewidywane otrzymanie jakichkolwiek donosowych leków w ciągu 10 pierwszych dni po zaszczepieniu brak telefonu w gospodarstwie domowym

[^] dzieci miały być częścią grupy kontaktowej, nie większej niż 4 osoby, z których co najmniej jedna otrzymała szczepionkę.

6.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W analizowanych próbach (z wyjątkiem badania *Zangwill 2001*, w których nie podano dokładnej liczby pacjentów randomizowanych do wyodrębnionych grup) łącznie w grupie TLAIW uwzględniono 13617 pacjentów, a w grupie placebo 7934 dzieci (dane dla pierwszego sezonu grypowego, z uwzględnieniem grup TLAIW $10^{7\pm 0,5}$ i PBOs dla próby *Forrest 2008*).

W 1 analizowanym sezonie grypowym w próbie *Vesikari 2006a* w momencie szczepienia średni wiek dzieci wynosił około 26-27 miesięcy, w badaniach *Tam 2007* i *Vesikari 2006* około 23 miesięcy, w pró-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

bie *Breiman 2009* około 22 miesięcy, a w badaniu *Bracco 2009* około 20 miesięcy. Stosunek płci był zbliżony i wynosił około 1:1. W badaniach *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Bergen 2004*, *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a* większość pacjentów była rasy białej (około 55-97%), w badaniu *Tam 2007* pochodzenia chińskiego, filipińskiego i tajskiego (około 27-36%), a w próbie *Breiman 2009* pochodzenia peruwiańskiego (ponad 21%). W dwóch próbach (*Belshe 1998* i *Vesikari 2006*) przedstawiono również charakterystyki pacjentów z kolejnego analizowanego sezonu grypowego – były one podobne, do tych obserwowanych w pierwszym sezonie (z wyjątkiem wieku).

W próbach *Breiman 2009*, *Belshe 1998* i *Zangwill 2001* podano, że nie stwierdzono różnic między analizowanymi grupami w przedstawionych charakterystykach wyjściowych.

Szczegółowe dane na temat wyjściowych charakterystyk z badań zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 23. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badań oceniających porównanie TLAIV vs PBO.

Badanie	Podgrupa (N)	Średni wiek (SD) [miesiące]	Płeć męska, n (%)	Średni wiek w momencie szczepienia (SD; mediana [zakres]) [mies.]	Pochodzenie etniczne	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Inna rasa, n (%)
1 sezon								
<i>Belshe 1998</i>	TLAIV (1070)	43,0 (16,6)	499 (47%)	bd.	bd.	906 (85%)	93 (9%)	23 (2%) ^{@@@}
	PBOe (532)	41,5 (16,5)	260 (49%)	bd.	bd.	449 (84%)	52 (10%)	10 (2%) ^{@@@}
2 sezon								
<i>Bergsen 2004</i>	TLAIV (6473)	bd. [#]	3172 (49%)*	bd.	bd.	5329* (55%)	bd. ^{##}	872* (9%) ^{###}
	PBOe (3216)	bd. [#]	1608 (50%)*	bd.	bd.			
<i>Bracco 2009</i>	TLAIV1d (1067)	bd.	540 (50,6%)	20,1 (8,6; bd.)	bd.	615 (58,6%)	231 (21,6%)	216 (20,3%) [@]
	TLAIV2d (1064)	bd.	552 (51,9%)	20,4 (8,5; bd.)	bd.	624 (58,6%)	215 (20,2%)	219 (20,6%) [@]
	PBOs (526) ¹	bd.	274 (52,1%)	20,1 (8,3; bd.)	bd.	296 (56,3%)	129 (24,5%)	99 (18,8%) [@]
	PBOe (543) ¹	bd.	277 (51,0%)	20,6 (8,6; bd.)	bd.	315 (58,0%)	117 (21,5%)	110 (20,3%) [@]
<i>Breiman 2009***</i>	TLAIV** (716)	6-<12 mies.: 88 (12,3%*) 12-<18 mies.: 156 (21,8%*) 18-<24 mies.: 155 (21,6%*) 24-<30 mies.: 182 (25,4%*) 30-<36 mies.: 135 (18,9%*)	349 (48,7%)	21,9 (7,9)	europiejskie (biali): 0 (0,0%) subkontynent indyjski: 49 (6,8%) bangladeskie: 95 (13,3%) chińskie: 46 (6,4%) filipińskie: 148 (20,7%) tajskie: 86 (12,0%) malajskie: 0 (0%) chilijskie: 85 (11,9%)	bd.	bd.	bd.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Podgrupa (N)	Średni wiek (SD) [miesiące]	Płeć męska, n (%)	Średni wiek w momencie szczepienia (SD; mediana [zakres]) [mies.]	Pochodzenie etniczne	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Inna rasa, n (%)
					kolumbijskie: 47 (6,6%) peruwiańskie: 153 (21,4%) inne: 7 (1,0%)			
	PBOs** (726)	6-<12 mies.: 87 (12,0%*) 12-<18 mies.: 186 (25,6%*) 18-<24 mies.: 153 (21,1%*) 24-<30 mies.: 174 (24,0%*) 30-<36 mies.: 126 (17,4%*)	381 (52,5%)	21,4 (7,7)	europiejskie (biali): 0 (0,0%) subkontynent indyjski: 53 (7,3%) bangladeskie: 91 (12,5%) chińskie: 46 (6,3%) filipińskie: 146 (20,1%) tajskie: 91 (12,5%) malajskie: 1 (0,1%) chilijskie: 91 (12,5%) kolumbijskie: 47 (6,5%) peruwiańskie: 153 (21,1%) inne: 7 (1,0%)	bd.	bd.	bd.
Forrest 2008	TLAIV w różnych dawkach ^{@@} PBOs ^{@@}	21 (zakres: 6,0-35,9)	bd.	bd.	Filipiny: 1194 dzieci Tajlandia: 978 dzieci	bd.	bd.	bd.
Tam 2007	TLAIV (1653)	12-18 mies.: 469 (28,4%) 18-<24 mies.: 402 (24,3%) 24-<30 mies.: 357 (21,6%) 30-<36 mies.: 425 (25,7%)	880 (53,2%)	23,6 (7,4; 23,3 [12,0-35,9])	subkontynent indyjski: 112 (6,8%) chińskie: 602 (36,4%) filipińskie: 433 (26,2%) tajskie: 492 (29,8%) malajskie: 1 (0,1%) europiejskie: 1 (0,1%) inne: 12 (0,7%)	bd.	bd.	bd.
	PBOs (1111)	12-18 mies.: 343 (30,9%)	588 (52,9%)	23,4 (7,3; 23,4)	subkontynent indyjski: 83 (7,5%)	bd.	bd.	bd.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Podgrupa (N)	Średni wiek (SD) [miesiące]	Płeć męska, n (%)	Średni wiek w momencie szczepienia (SD; mediana [zakres]) [mies.]	Pochodzenie etniczne	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Inna rasa, n (%)
		18-<24 mies.: 233 (21,0%) 24-<30 mies.: 266 (23,9%) 30-<36 mies.: 269 (24,2%)		[12,0-35,9]	chińskie: 396 (35,6%) filipińskie: 300 (27,0%) tajskie: 321 (28,9%) malajskie: 1 (0,1%) europejskie: 1 (0,1%) inne: 9 (0,8%)			
1 sezon								
Vesikari 2006 ^a	TLAIV (951)	6-<12 mies.: 110 (11,6%) 12-23 mies.: 351 (36,9%) ≥ 24 mies.: 490 (52,5%)	496 (52,2%)	23,3 (8,0; 24,2 [6,0-35,9])	bd.	918 (96,5%)	8 (0,8%)	25 (2,6%)
	PBOs (665)	6-<12 mies.: 64 (9,6%) 12-23 mies.: 247 (37,1%) ≥ 24 mies.: 354 (53,2%)	337 (50,7%)	23,5 (7,8; 24,7 [6,0-35,9])	bd.	644 (96,8%)	4 (0,6%)	17 (2,6%)
2 sezon								
Vesikari 2006 ^a	TLAIV (640)	bd.	341 (53,3%)	23,5 (7,9; 24,6 [6,0-35,9])	bd.	623 (97,3%)	7 (1,1%)	10 (1,6%)
	PBOs (450)	bd.	219 (48,7%)	23,7 (7,8; 25,1 [6,0-35,9])	bd.	440 (97,8%)	2 (0,4%)	8 (1,8%)
Vesikari 2006 ^a	TLAIV (98)	bd.	44 (45%)	27,0 (6,7; 28,6 [10,0-35,8])	bd.	95 (97%)	2 (2%)	0 (0%) ^{###}
	PBOe (99)	bd.	44 (44%)	25,8 (6,7; 27,1	bd.	96 (97%)	1 (1%)	0 (0%) ^{###}

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Podgrupa (N)	Średni wiek (SD) [miesiące]	Płeć męska, n (%)	Średni wiek w momencie szczepienia (SD; mediana [zakres]) [mies.]	Pochodzenie etniczne	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Inna rasa, n (%)
				[9,2-36,0])				
Zangwill 2001	Ogółem (474****)	bd.	251* (53%)	bd.	bd.	228* (48%)	57* (12%)	166* (35%)####
*	obliczono na podstawie dostępnych danych;			@	odpowiednio dla grup 1 dawka TLAIV, 2 dawki TLAIV, PBOs oraz PBOe liczby i odsetki dzieci rasy hiszpańskiej oraz azjatyckiej wyniosły: 4 (0,4%), 2 (0,2%), 1 (0,2%) i 0 (0%) oraz 1 (0,1%), 4 (0,4%), 1 (0,2%) i 1 (0,2%);			
1	w drugim roku badania pacjenci z obu grup otrzymywali PBOs;			@@	łącznie 2172 dzieci; n = 525 dla TLAIV 10 ^{7±0,5} i n = 516 dla grupy PBOs;			
**	w obu grupach dodatkowo pacjenci otrzymywali doustnie OPV;			@@@	odpowiednio dla grup TLAIV i PBOe liczby i odsetki dzieci rasy hiszpańskiej oraz azjatyckiej wyniosły: 38 (4%) i 10 (1%) oraz 17 (3%) i 4 (1%);			
***	populacja oceny immunogenności;			^	dane dla populacji PP analizy skuteczności;			
****	liczba dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia;			^^	odpowiednio dla grup TLAIV i PBOe liczby i odsetki dzieci rasy hiszpańskiej oraz azjatyckiej wyniosły: 29 (3%) i 7 (0,7%) oraz 12 (3%) i 1 (0,2%);			
#	w grupie TLAIV w wieku 1-8 lat było 3769 dzieci, a w grupie PBOe 1868;			^^^	odpowiednio dla grup TLAIV i PBOe liczby i odsetki dzieci rasy; PBOs – placebo w postaci soli fizjologicznej, PBOe – placebo w postaci substancji pomocniczych szczepionki.			
##	Afro-amerykanie stanowili 6% włączonych dzieci, z kolei rasa azjatycka i rasa hiszpańska występowała z częstością odpowiedni 10% i 20%;							
###	liczba i odsetek dzieci rasy azjatyckiej w grupie TLAIV i PBOe wyniosł odpowiednio 1 (1%) i 0 (0%);							
####	latynoska;							

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

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

W analizowanych próbach porównywano żywą, atenuowaną trójwalentną szczepionkę donosową przeciw grypie z placebo, także podawanym donosowo. W próbach *Belshe 1998*, *Bergen 2004*, *Vesikari 2006* i *Zangwill 2001* pojedyncza dawka szczepienia wynosiła 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza), natomiast w badaniach *Bracco 2009*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza). Dawki były przygotowane tak, by zawierały 10^7 (*Belshe 1998* [2 analizowany sezon grupowy], *Bergen 2004*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*) lub $10^{7\pm 0,5}$ (*Bracco 2009* i *Breiman 2009*) lub $10^{7\pm 0,5}$, $10^{6\pm 0,5}$ i $10^{5\pm 0,5}$ (*Forrest 2008*) lub $10^{6,7}$ (*Belshe 1998* [1 analizowany sezon grupowy]) jednostek danego szczepu wirusa. W badaniach stosowano placebo w postaci soli fizjologicznej (PBOs; *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006*) albo w postaci substancji pomocniczych (PBOe; *Belshe 1998*, *Bergen 2004*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*), które zawierała szczepionka. W próbie *Bracco 2009* stosowano obie postaci w pierwszym sezonie grypowym i PBOs w drugim.

W pięciu włączonych badaniach analizę przeprowadzono podczas jednego sezonu grypowego (*Bergen 2004*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*). Z kolei w czterech pozostałych podczas dwóch następujących po sobie sezonach, z tym, że w próbie *Tam 2007* pacjenci, by otrzymać szczepionkę podczas 2 sezonu byli poddawani ponownej randomizacji (re-randomizacja) – natomiast w *Belshe 1998*, *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* otrzymali szczepienie lub placebo, zgodnie z przypisaniem ich do grup w sezonie pierwszym. We wszystkich próbach w drugim sezonie grypowym pacjenci otrzymali jedną dawkę szczepienia, co było zgodne z charakterystyką analizowanego produktu leczniczego.

W badaniach *Bergen 2004*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* oraz *Zangwill 2001* pacjentom podawano dwie dawki szczepienia (w większości w odstępie 28-42 dni). W próbach *Bergen 2004*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Vesikari 2006* i *Zangwill 2001* (gdzie włączano dzieci, które nie mogły otrzymać jakiegokolwiek szczepionki przeciw grupie lub żywej szczepionki przeciw grupie w ciągu 1 miesiąca bądź szczepionki inaktywowanej w ciągu 2 tygodni przed włączeniem oraz szczepionki trójwalentnej przeciw grypie na sezon 2000/2001 czy wcześniejszej TLAIW lub inaktywowanej szczepionki) było to dawkowanie zgodne z charakterystyką analizowanego produktu leczniczego, gdyż dzieci, które

wcześniej nie otrzymały szczepionki przeciw grypie, powinny otrzymać drugą dawkę szczepionki (w odstępie co najmniej 4 tygodni). Z kolei w badaniu *Belshe 1998* wyróżniono dwie kohorty badania w ramach grupy TLAIV, w których podawano albo jedną albo dwie dawki szczepienia i było to uzależnione od praktyki ośrodka, który uczestniczył w badaniu. Natomiast w próbie *Bracco 2009* wyodrębniono w procesie randomizacji dwie grupy TLAIV, gdzie dzieci otrzymywały jedną lub dwie dawki. Jeszcze inaczej miało to miejsce w badaniu *Vesikari 2006a*, gdzie 42 dni po otrzymaniu pierwszej dawki szczepienia dzieci mogły otrzymać drugą dawkę (już bez zaślepienia).

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowo dane na temat szczepień przeprowadzonych w analizowanych badaniach.

Tabela 24. Opis interwencji stosowanych w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.

Badanie	TLAIV	PBO
<i>Belshe 1998</i>	<p>1 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skład (<i>Aviron</i>), rekomendowany przez FDA na sezon 1996/1997: <ul style="list-style-type: none"> ○ A/Texas/36/91-like (H1N1) ○ A/Wuhan/359/95-like (H3N2) ○ B/Harbin/7/94 • każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{6,7}$ jednostek danego szczepu wirusa • podawano donosowo 1 lub 2 dawki (kohorty badania); 2 dawka była podawana około 60 dni po 1 (± 14 dni) <p>2 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skład (<i>Aviron</i>), rekomendowany przez FDA na sezon 1997/1998: <ul style="list-style-type: none"> ○ A/Shenzhen/227/95 (H1N1) ○ A/Wuhan/359/95-like (H3N2) ○ B/Harbin/7/94 • dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7,0}$ jednostek danego szczepu wirusa • podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub PBO, zgodnie z wyjściowym przypisaniem do grup 	<ul style="list-style-type: none"> • płyn omocznioowy jajka, zawierający sacharozę, fosforany i glutaminian, który był pod względem wyglądu i zapachu nierozróżnialny ze szczepionką
<i>Bergen 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> • skład (<i>MedImmune Vaccines</i>), rekomendowany przez FDA na sezon 1999/2000: <ul style="list-style-type: none"> ○ A/Beijing/262/95 (H1N1) ○ A/Sydney/05/97 (H3N2) ○ B/Yamanashi/166/98 • każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^7 jednostek danego szczepu wi- 	<ul style="list-style-type: none"> • w postaci płynu omoczniowego, zawierającego bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	TLAIV	PBO
	<p>rusa</p> <ul style="list-style-type: none"> • podawano donosowo 2 dawki[^] szczepionki w odstępie 28-42 dni 	
<i>Bracco 2009</i>	<p>1 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionka <i>Wyeth Vaccines</i>, skład rekomendowany przez WHO • każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7\pm 0,5}$ jednostek danego szczepu wirusa • podawano donosowo 1 lub 2 dawki (dwie wyodrębnione grupy badania) <p>2 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionka <i>Wyeth Vaccines</i>, skład rekomendowany przez WHO • dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7\pm 0,5}$ jednostek danego szczepu wirusa • podawano donosowo 1 dawkę, zgodnie z pierwszą dawką otrzymaną podczas pierwszego sezonu 	<ul style="list-style-type: none"> • w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo lub • w postaci pomocniczych składników szczepionki (bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy, arginina, hydrolizowana kwasem żelatyna świńska i płyn omocznioowy)
<i>Breiman 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> • skład (<i>MedImmune</i> i <i>Wyeth</i>), rekomendowany przez WHO na sezon 2002 na półkuli południowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ A/New Caledonia/20/99 (H1N1) ○ A/Panama/2007/99 (H3N2) ○ B/Victoria/504/2000 • każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7\pm 0,5}$ jednostek danego szczepu wirusa • podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 35 ± 7 dni (pierwszą dawkę dzieci otrzymały między styczniem a lutym 2002 r.) 	<ul style="list-style-type: none"> • w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (wyglądem i sposobem podawania identyczne ze szczepionką)
<i>Forrest 2008</i>	<ul style="list-style-type: none"> • skład (<i>MedImmune</i>), reprezentatywny dla rekomendacji WHO na sezon 2001/2002: <ul style="list-style-type: none"> ○ A/New Caledonia/20/99 (H1N1) ○ A/H3N2/Panama/2007/99 (H3N2) ○ B/Victoria/504/2000 • każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7\pm 0,5}$, $10^{6\pm 0,5}$ lub $10^{5\pm 0,5}$ (3 dawki) jednostek danego szczepu wirusa • podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 35 ± 7 dni 	<ul style="list-style-type: none"> • w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo
<i>Tam 2007</i>	<p>1 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skład (<i>MedImmune</i>)^{^^}: <ul style="list-style-type: none"> ○ A/New Caledonia/20/99 (H1N1) ○ A/Sydney/05/97 (H3N2) ○ B/Yamanashi/166/98 • każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przy- 	<ul style="list-style-type: none"> • w postaci sterylnego roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (<i>Wyeth Vaccines Research</i>)

Fluenc Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	TLAIV	PBO
	<p>gotowana, by zawierała 10^7 jednostek danego szczepu wirusa</p> <ul style="list-style-type: none"> • podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie ≥ 28 dni <p>2 sezon (re-randomizacja):</p> <ul style="list-style-type: none"> • skład (<i>MedImmune</i>)^{^^}: <ul style="list-style-type: none"> ○ A/New Caledonia/20/99 (H1N1) ○ A/Panama/2007/99 (H3N2) ○ B/Yamanashi/166/98 • każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^7 jednostek danego szczepu wirusa • podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub placebo 	
Vesikari 2006	<p>1 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skład (<i>Wyeth Vaccines Research</i>), reprezentatywny dla rekomendacji WHO na sezon 2000/2001 na półkuli północnej^{^^}: <ul style="list-style-type: none"> ○ A/New Caledonia/20/99 (H1N1) ○ A/Sydney/05/97 (H3N2) ○ B/Yamanashi/166/98 • każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^7 jednostek danego szczepu wirusa • podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 35 ± 7 dni (pierwsza w 0 dniu badania, po wyrażeniu zgody przez opiekunów dzieci) – dawki podano przed 29 grudnia 2000 r. <p>2 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skład (<i>Wyeth Vaccines Research</i>), reprezentatywny dla rekomendacji WHO na sezon 2001/2002 na półkuli północnej: <ul style="list-style-type: none"> ○ A/New Caledonia/20/99 (H1N1) ○ A/Panama/2007/99 (H3N2) ○ B/Victoria/504/2000 • dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^7 jednostek danego szczepu wirusa • podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub PBO, zgodnie z wyjściowym przypisaniem do grup 	<ul style="list-style-type: none"> • w obu sezonach badania w postaci sterylnego roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (<i>Wyeth Vaccines Research</i>) - szczepionka i placebo dostarczane były w identycznie zapakowanych podajnikach
Vesikari 2006a	<ul style="list-style-type: none"> • skład (<i>MedImmune Vaccines</i>), rekomendowany przez <i>U.S. Public Health Service</i> na sezon 1998/1999: <ul style="list-style-type: none"> ○ A/Beijing/262/95 (H1N1) ○ A/Sydney/05/97 (H3N2) ○ B/Harbin/7/98 • każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^7 jednostek danego szczepu wirusa • podawano donosowo 1 dawkę, a 42 dni po jej otrzymaniu dzieci mogły otrzymać drugą dawkę (już bez zaślepienia) 	<ul style="list-style-type: none"> • w postaci płynu omoczniowego, zebranego z nieskażonych jaj, stabilizowanego za pomocą buforu sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowego
Zangwill 2001	<p>Grupy 1-3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skład, rekomendowany przez FDA na sezon 1997/1998: <ul style="list-style-type: none"> ○ A/Shenzhen/227/95 (H1N1) 	<ul style="list-style-type: none"> • w postaci płynu omoczniowego, zawierającego bufor sacharozowo-fosforanowo-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	TLAIV	PBO
	<ul style="list-style-type: none"> ○ A/Wuhan/359/95 (H3N2) ○ B/Harbin/7/94 <ul style="list-style-type: none"> • każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10⁷ jednostek danego szczepu wirusa <ul style="list-style-type: none"> • podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie około 60 dni 	glutaminianowy
	<p>Grupa 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A/Texas/36/91-like (H1N1) ○ A/Wuhan/359/95 (H3N2) ○ B/Harbin/7/94 <ul style="list-style-type: none"> • każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^{6,7} jednostek danego szczepu wirusa • podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie około 60 dni 	

[^] u dzieci w wieku < 9 lat, a więc tych, stanowiących populację opisaną w ocenie bezpieczeństwa;

^{^^} w badaniu planowano, aby szczepy zawarte w szczepionce były antygenowo reprezentatywne dla rekomendacji WHO dla półkuli północnej na dany sezon, jednakże z powodu technicznych problemów przemysłowych w sezonie 1 zamiast szczepu A/Panama/2007/99 zastosowano A/Sydney/05/97, a w sezonie 2 z powodu opóźnień w produkcji zamiast szczepu A/Victoria/504/2000 zastosowano B/Yamanashi/166/98;

^{^^^} z powodu problemów w produkcji rekomendowany szczep A/Panama/2007/99 został zastąpiony A/Sydney/05/97, który był rekomendowany na sezon 1999/2000.

6.4 Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV względem placebo odnaleziono w badaniach *Belshe 1998*, *Bracco 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*. Punkty końcowe uwzględnione z oceny skuteczności ze wspomnianych badań to ocena zmniejszenia ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie (laboratoryjnie), ocena zmniejszenia ryzyka występowania poszczególnych rodzajów ostrego zapalenia ucha środkowego oraz ocena efektywności szczepienia w postaci analizy socjalno-ekonomicznych punktów końcowych, jak na przykład liczby dzieci z ≥ 1 receptą na antybiotyki czy też liczby dni wolnych od pracy u opiekunów włączonych do badania dzieci z powodu ich choroby.

6.4.1 Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie

Informacje na temat skuteczności szczepionki (VE, z ang. *vaccine efficacy*), rozpatrywanej jako zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, przedstawiono w badaniach *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Ponieważ w większości publikacji albo jako główne wyniki prezentowano populację PP (*Bracco 2009, Forrest 2008 i Vesikari 2006*) albo w definicji opisywanego punktu końcowego zdefiniowano, że analizy będą przeprowadzane w takiej populacji (*Tam 2007*), główną metaanalizę danych wykonano dla badań, w których były dostępne informacje o VE w populacji PP, natomiast jako analizę wrażliwości wykonano metaanalizę informacji z wszystkich prób, po pierwsze z populacji ITT, a gdzie takie dane nie były dostępne, wykorzystano informacje dla populacji PP. Ponieważ niniejsza analiza była jedynie uzupełniającą dla szczepionki QLAIV (której skład w dużej mierze pokrywa się z TLAIV [odpowiednio produkty Fluenz Tetra i Fluenz], a ich proces wytwarzania jest identyczny), a w zapisach charakterystyki tego produktu leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2018*) przedstawiono tylko ogólną skuteczność szczepionki TLAIV vs PBO, bez wyróżniania poszczególnych szczepów, podobne założenie przyjęto także w tym rozdziale, biorąc pod uwagę jedynie podział na szczepy dopasowane lub bez względu na ich dopasowanie.

Szczegółowe dane zebrano w poniższej tabeli – wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów z przypadkiem grypy potwierdzonej wirusologicznie, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009, Belshe 1998, Forrest 2008, Tam 2007 i Vesikari 2006*.

Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI) [†]	VE (95% CI)	
	N	n (%)	N	n (%)			
Sezon 1, wszystkie szczepienia dopasowane							
<i>Bracco 2009</i>	(PP)**	bd. [^]	bd.	bd. [^]	bd.	0,265 (0,19; 0,364)	73,5% (63,6%; 81,0%)
	24-35 mies., 2 dawki szczepienia [#]	344	bd.	332	bd.	0,182 (0,092; 0,332)	81,8% (66,8%; 90,8%)
<i>Belshe 1998</i>	(ITT) ^{^^}	1070	14 ^{^^^} (1,3%*)	532	94 (17,7%*)	0,07 (0,04; 0,13)	93% (87%; 96%)^{^^^}
	24-71 mies., 2 dawki szczepienia, PP [#]	713	bd.	335	bd.	0,054 (0,025; 0,114)	94,6% (88,6%; 97,5%)
<i>Forrest 2008</i> ^{***}		bd.	bd.	bd.	bd.	0,378 (0,248; 0,564)	62,2% (43,6%; 75,2%)^{††}
<i>Tam 2007</i> ^{###}	ITT	1900	70 (3,7%)	1274	157 (12,3%)	0,299 (0,222; 0,399)	70,1% (60,1%; 77,8%)
	PP	1653	56 (3,4%)	1111	139 (12,5%)	0,271 (0,195; 0,372)	72,9% (62,8%; 80,5%)
	PP (24-35 mies.) ^{####}	bd.	bd.	bd.	bd.	0,308 (0,196; 0,473)	69,2% (52,7%; 80,4%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)†	VE (95% CI)	
	N	n (%)	N	n (%)			
Vesikari 2006	ITT	1059	19 (1,8%)	725	79 (10,9%)	0,165 (0,094; 0,274)	83,5% (72,6%; 90,6%)
	PP	951	15 (1,6%)	665	72 (10,8%)	0,146 (0,078; 0,257)	85,4% (74,3%; 92,2%)
	≥24 mies.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,164 (0,074; 0,331)	83,6% (66,9%; 92,6%)
Sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie							
Bracco 2009 (PP)**	bd.^	bd.	bd.^	bd.	bd.	0,28 (0,202; 0,381)	72,0% (61,9%; 79,8%)
Belshe 1998 (ITT)^^	1070	14^^^ (1,3%*)	532	94 (17,7%*)	0,07 (0,04; 0,13)	93% (87%; 96%)^^^	
Forrest 2008***	bd.	bd.	bd.	bd.	0,514 (0,367; 0,712)	48,6% (28,8%; 63,3%)	
Tam 2007##	ITT	1900	98 (5,2%)	1274	204 (16,0%)	0,322 (0,251; 0,412)	67,8% (58,8%; 74,9%)
	PP	1653	81 (4,9%)	1111	182 (16,4%)	0,299 (0,227; 0,391)	70,1% (60,9%; 77,3%)
Vesikari 2006	ITT	1059	23 (2,2%)	725	97 (13,4%)	0,162 (0,08; 0,258)	83,8% (74,2%; 90,2%)
	PP	951	18 (1,9%)	665	89 (13,4%)	0,141 (0,08; 0,237)	85,9% (76,3%; 92,0%)
Sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane							
Bracco 2009 (PP)	2 dawki w 1 sezonie	bd.^	bd.	bd.^	bd.	0,264 (0,088; 0,667)	73,6% (33,3%; 91,2%)
	24-48 mies., 2 dawki w 1 sezonie®	bd.	bd.	bd.	bd.	0,446 (0,141; 1,236)	55,4% (-23,6%; 85,9%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.^	bd.	bd.^	bd.	0,348 (0,172; 0,688)	65,2% (31,2%; 82,8%)
	24-48 mies., 1 dawka w 1 sezonie®	bd.	bd.	bd.	bd.	0,359 (0,143; 0,869)	64,1% (13,1%; 85,7%)
Belshe 1998	ITT‡	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0; 0,369)	100% (63,1%; 100%)
Tam 2007	PP+++	771	12 (1,6%*)	494	49 (9,9%*)	0,157 (0,076; 0,299)	84,3% (70,1%; 92,4%)
	24-47 mies., pp®	bd.	bd.	bd.	bd.	0,401 (0,226; 0,689)	59,9% (31,1%; 77,4%)
Vesikari 2006	ITT	658	22 (3,3%)	461	140 (30,4%)	0,11 (0,067; 0,173)	89,0% (82,7%; 93,3%)
	PP	640	21 (3,3%)	450	131 (29,1%)	0,113 (0,068; 0,18)	88,7% (82,0%; 93,2%)
Sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie							
Bracco 2009 (PP)	2 dawki w 1 sezonie	bd.^	bd.	bd.^	bd.	0,534 (0,328; 0,851)	46,6% (14,9%; 67,2%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.^	bd.	bd.^	bd.	0,536 (0,365; 0,789)	46,4% (21,1%; 63,5%)
Belshe 1998	ITT‡‡	917	15 (15,5%*)	441	56 (12,7%*)	0,13 (0,07; 0,22)	87% (78%; 93%)
	26-85 mies.,	bd.	bd.	bd.	bd.	0,133 (0,075; 0,235)	86,7% (76,5%; 92,5%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI) [†]	VE (95% CI)	
	N	n (%)	N	n (%)			
2 dawki w 1 sezonie, PP [@]							
26-85 mies., 1 dawka w 1 sezonie, PP [@]	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0; 0,451)	100% (54,9%; 100,0%)	
2-7 lat, bez względu na dawkę w 1 sezonie, PP ^{###}	bd.	bd.	bd.	bd.	0,129 (0,074; 0,223)	87,1% (77,7%; 92,6%)	
<i>Tam 2007</i> (PP) ^{†††}	771	33 (4,3%*)	494	59 (11,9%*)	0,358 (0,227; 0,558)	64,2% (44,2%; 77,3%)	
<i>Vesikari 2006</i>	ITT	658	31 (4,7%)	461	148 (32,1%)	0,147 (0,096; 0,217)	85,3% (78,3%; 90,4%)
	PP	640	28 (4,4%)	450	139 (30,9%)	0,142 (0,091; 0,214)	85,8% (78,6%; 90,9%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** przedstawiono dane jedynie dla dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV, co było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego przewidującego u dzieci wcześniej nieleczonych drugą dawkę szczepienia w odstępie co najmniej 4 tygodni – w badaniu uwzględniono dzieci, które nie mogły otrzymać jakiegokolwiek [w tym w fazie badań], szczepionki przeciw grypie przed włączeniem; w grupie pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę szczepienia w sezonie 1 skuteczność dla wszystkich szczepów dopasowanych 57,7% (95% CI: 44,7%; 67,9%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 56,3% (95% CI: 43,1%; 66,7%);

*** dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2018*); prawdopodobnie w populacji PP, gdyż wyjściowo włączono do próby 2172 dzieci, a wyniki dla 2107 pacjentów (zgodnie z opracowaniem wtórnym *Bandell 2015*);

@ dane z publikacji *Block 2009*;

@@ dane dla 2 sezonu, w którym nastąpiła re-randomizacja (nie uwzględniono jej w metaanalizach, gdyż nie wiadomo dla których z możliwych grup po ponownej randomizacji podano wyniki);

‡ dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2018*) – uwzględniono je zamiast danych dla "any" z publikacji *Belshe 2000*, gdyż w 2 sezonie szczep epidemiczny grypy poddany także ocenie A/Sydney nie był nie była zawarty w szczepionce, a jedynie podobny do zawartych szczepów i najprawdopodobniej dlatego wartość podana w publikacji w przypadku "any" wyniosła 87%, a nie jak w ChPL 100% dla oceny szczepów dopasowanych;

‡‡ dane z publikacji *Belshe 2000*;

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;

†† w publikacji *Forrest 2008* z wykresu odczytano dane na temat częstości przypadków grupy, która wyniosła odpowiednio 6,2% vs 17,5%, a obliczony przez autorów raportu RR = 0,36 (95% CI: 0,25; 0,53), p < 0,0001, VE = 64% (95% CI: 47%; 75%); z racji tego, że dane te jednak odczytano z wykresu, w przeprowadzonych analizach skorzystano z danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2018*);

††† w badaniu *Tam 2007* podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie nie otrzymały szczepionki w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła dla wszystkich szczepów dopasowanych 56,2% (95% CI: 30,5%; 72,7%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 44,8% (95% CI: 18,2%; 62,9%); ponadto odnaleziono również informację o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia w 1 sezonie i jedną w drugim sezonie w porównaniu z dziećmi, które otrzymały dwie dawki w 1 sezonie i żadnej w drugim, która wyniosła dla wszystkich szczepów dopasowanych 64,2% (95% CI: 28,9%; 83,2%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 35,0% (95% CI: -2,9%; 59,5%);

w publikacji *Block 2009* odnaleziono dane dla tych badań, które prezentowały wyniki dla pierwszego sezonu w populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące, którzy otrzymały 2 dawki szczepienia;

w badaniu *Tam 2007* podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które w 1 sezonie nie otrzymały leczenia, a w 2 sezonie otrzymały 1 dawkę w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła dla wszystkich szczepów dopasowanych 59,9% (95% CI: 31,3%; 77,4%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 56,7% (95% CI: 30,3%; 73,8%);

dane z publikacji *Belshe 2008*;

^ populacja PP w 2 sezonie grypowym obejmowała 1364 pacjentów (42,6% z 3200 włączonych dzieci);

^^ skuteczność szczepionki między pacjentami w kohorcie z jedną dawką szczepienia w 1 sezonie, a z kohortą z dwiema dawkami była porównywalna, odpowiednio 89% (95% CI: 65%; 96%) vs 94% (95% CI: 88%; 97%);

^^^ dane z publikacji *Belshe 2000*, liczba ta jest o jednego chorego mniejsza niż w publikacji *Belshe 1998* – wykazano, że przypadek grypy nie był odpowiednio potwierdzony.

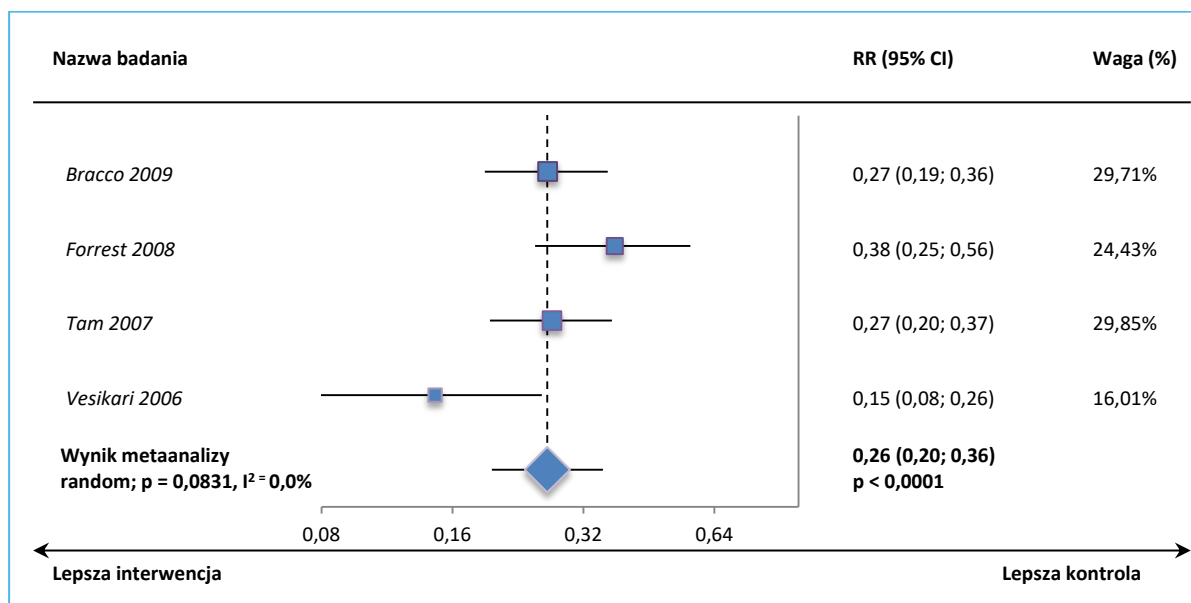
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

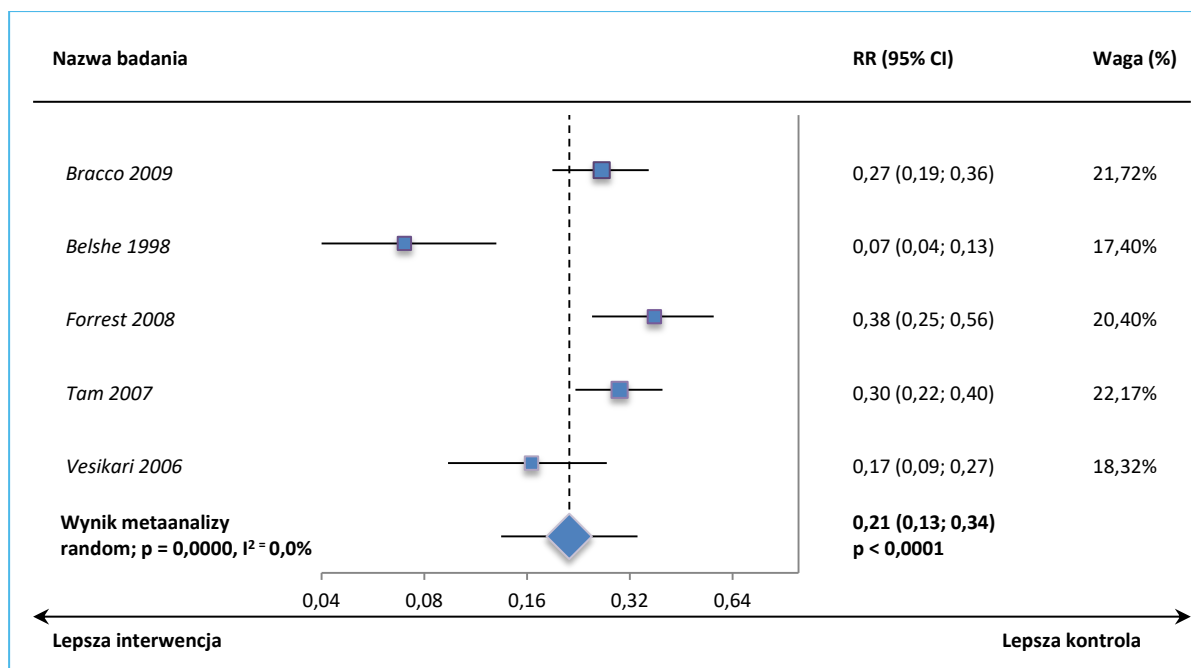
Sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane

We wszystkich próbach u dzieci zaszczepionych odnotowano mniejszy odsetek przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie, biorąc pod uwagę tylko szczepy dopasowane, w porównaniu do dzieci, które nie otrzymały szczepienia. Główna metaanaliza danych przeprowadzona w populacji PP badań *Bracco 2009, Forrest 2008, Tam 2007* oraz *Vesikari 2006* wykazała, że szczepienie prowadzi do istotnego, 74% zmniejszenia ryzyka wystąpienia zachorowania na grypę, VE = 74% (95% CI: 64%; 80%). Także w analizie wrażliwości potwierdzono to wnioskowanie – skuteczność szczepionki wyniosła 79% (95% CI: 66%; 87%). Co więcej uwzględnienie w pierwszej wykonanej metaanalizie danych dla populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące (które otrzymały 2 dawki szczepienia, przy braku wcześniejszego szczepienia, a więc zgodnie z charakterystyką analizowanego produktu leczniczego), spowodowało zwiększenie obserwowanej skuteczności, która wyniosła odpowiednio VE = 81% (95% CI: 65%; 90%). Ponieważ dobór danych uwzględniający taką kategorię wiekową dla analizy wrażliwości w populacji ITT byłby identyczny, odstąpiono od przedstawiania osobno tej metaanalizy. Dodatkowo przeprowadzono metaanalizę danych tylko z badań, dla których odnaleziono dane w populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące (dla populacji PP; *Bracco 2009, Belshe 1998, Tam 2007* i *Vesikari 2006*) – skuteczność była wtedy nieco wyższa, niż w przypadku wcześniejszych metaanaliz, VE = 84% (95% CI: 68%; 92%). Wyniki przeprowadzonych metaanaliz zaprezentowano na poniższych wykresach.

Wykres 4. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



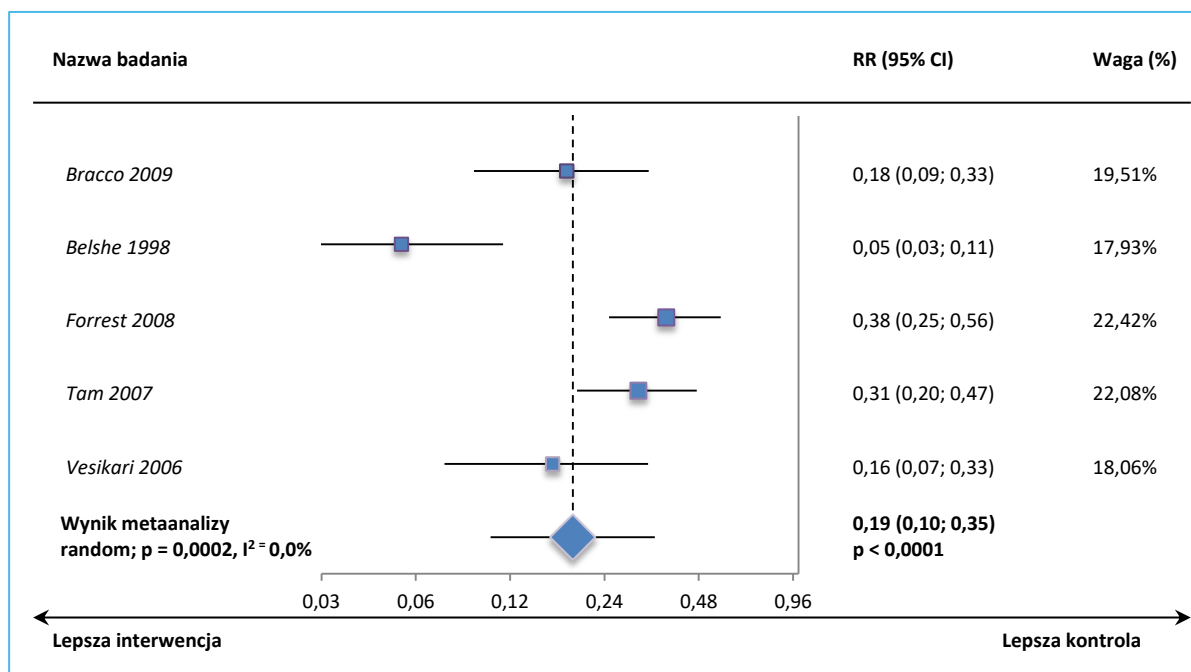
Wykres 5. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

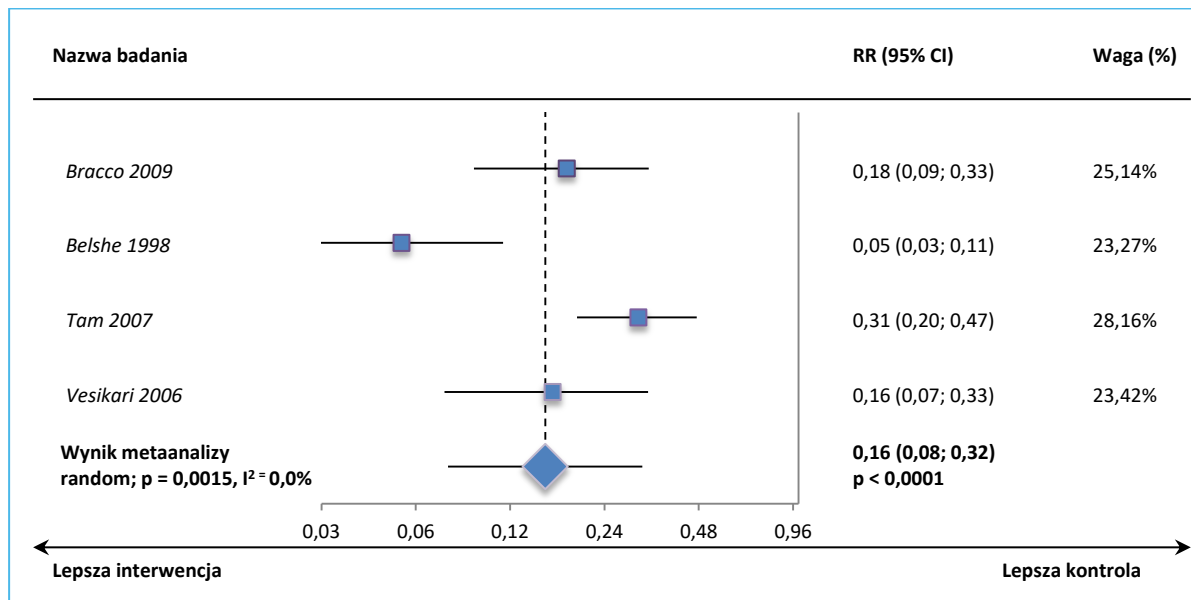
Wykres 6. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP; dane z prób *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* dla populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, tylko dzieci w wieku ≥ 24 miesiące), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

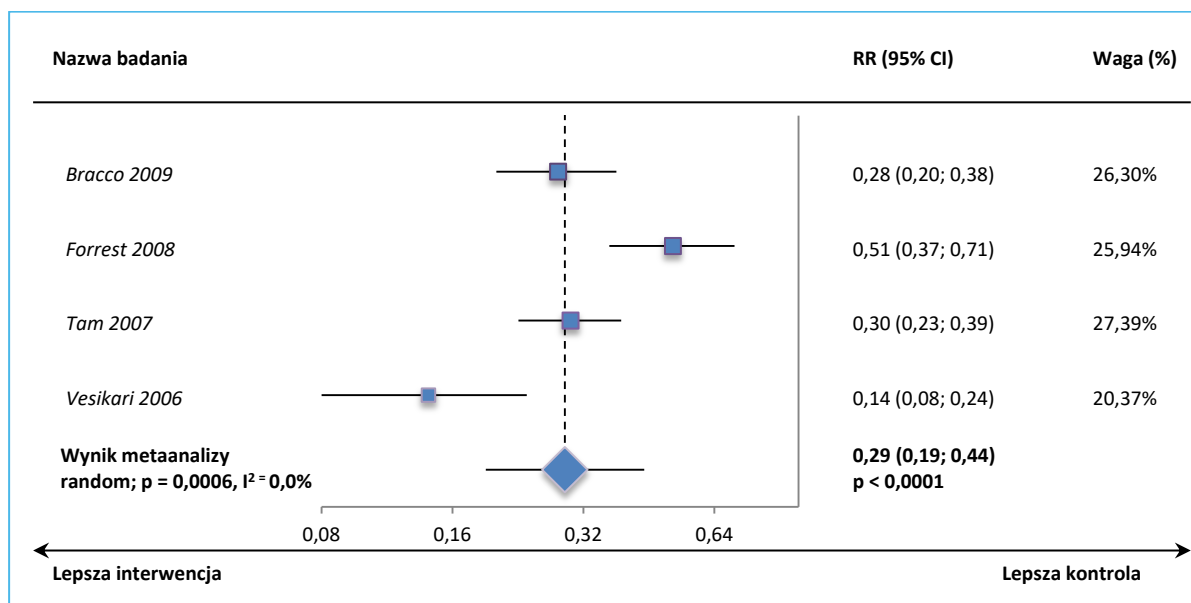


Dane z badania *Bracco 2009* wskazują ponadto, że u pacjentów, którzy otrzymali tylko jedną dawkę szczepienia w sezonie 1, skuteczność dla wszystkich szczepów dopasowanych względem PBO wyniosła 57,7% (95% CI: 44,7%; 67,9%). Było to mniej niż u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia (VE = 73,5% [95% CI: 63,6%; 81,0%]), co wskazuje na konieczność zastosowania dwóch dawek u dzieci wcześniej nieszczepionych.

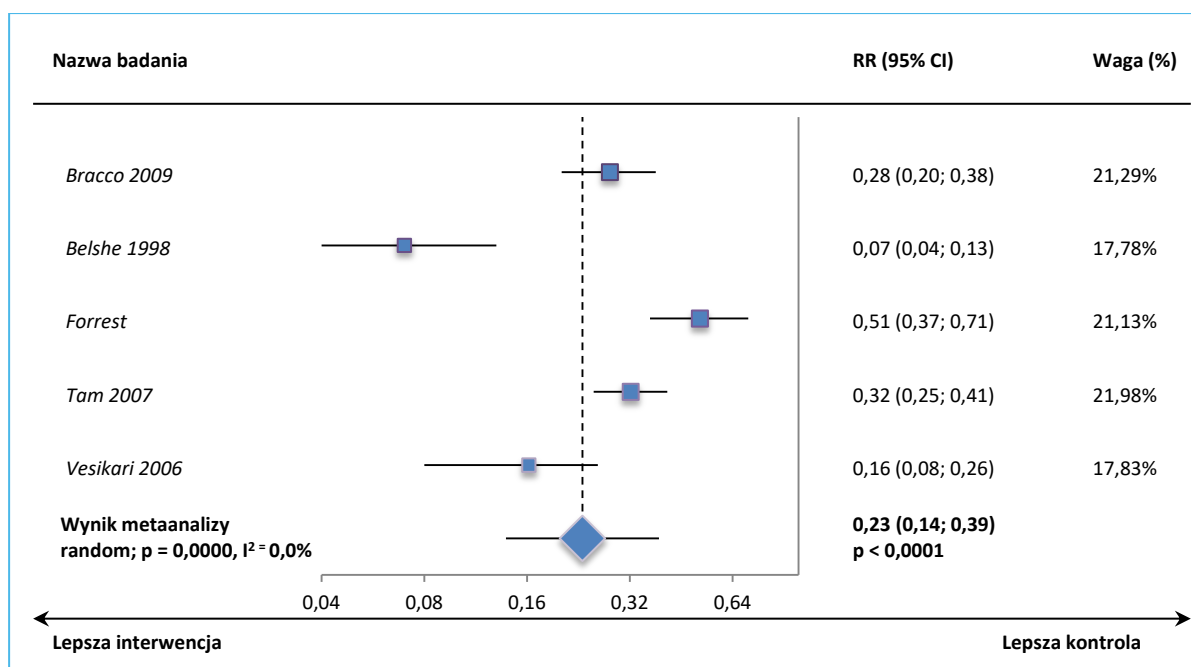
Sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

Analizując szczepy bez względu na dopasowanie szczepionki, u dzieci zaszczepionych mniejszy był odsetek przypadków grypy w porównaniu do pacjentów bez szczepienia. W populacji PP badań skuteczność szczepionki wyniosła 71% (95% CI: 56%; 81%), natomiast uwzględniając, tam, gdzie to było możliwe, dane z populacji ITT, wyniosła 77% (95% CI: 61%; 86%). Poniższe wykresy przedstawiają wykonane obliczenia.

Wykres 8. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

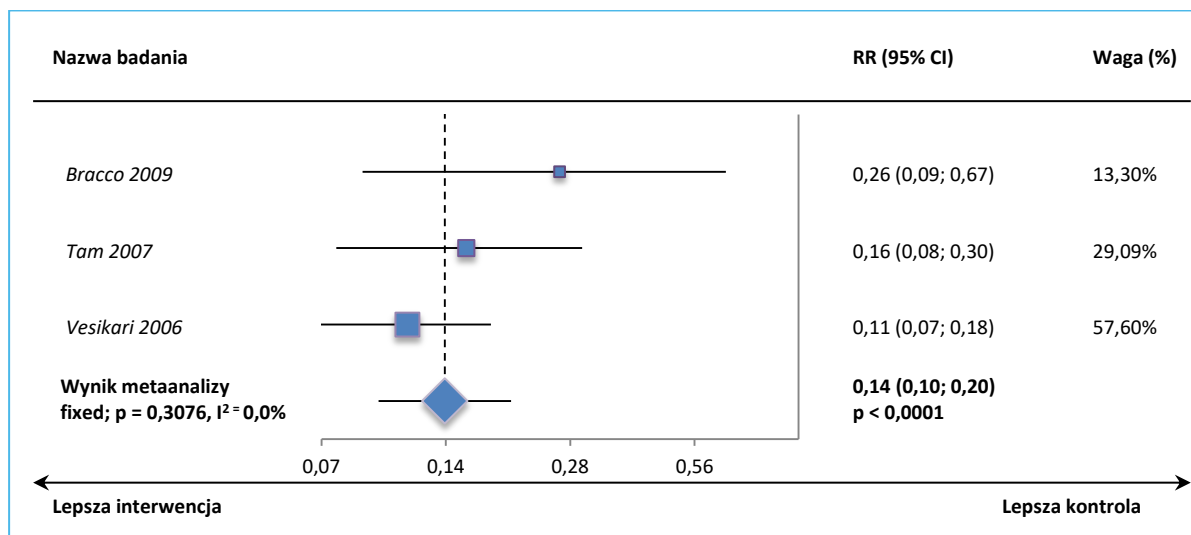
Dane z badania *Bracco 2009* wskazują ponadto, że u pacjentów, którzy otrzymali tylko jedną dawkę szczepienia w sezonie 1, skuteczność dla wszystkich szczepów dopasowanych względem PBO wyniosła 56,3% (95% CI: 43,1%; 66,7%). Było to znacznie mniej niż u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia (VE = 72,0% [95% CI: 61,9%; 79,8%]), co wskazuje na konieczność zastosowania dwóch dawek u dzieci wcześniej nieszczepionych.

Co więcej odnaleziono publikację *Ambrose 2014a*, w której podano informację na temat skuteczność porównania TLAIV vs PBO z badania *Belshe 1998*, uwzględniając podział na różne rodzaje grypy – umiarkowana/ciężka lub łagodna. Skuteczność szczepionki była dla nich porównywalna i wyniosła odpowiednio 95,4% (95% CI: 88,5%; 98,1%) i 91,4% (95% CI: 77,9%; 96,7%).

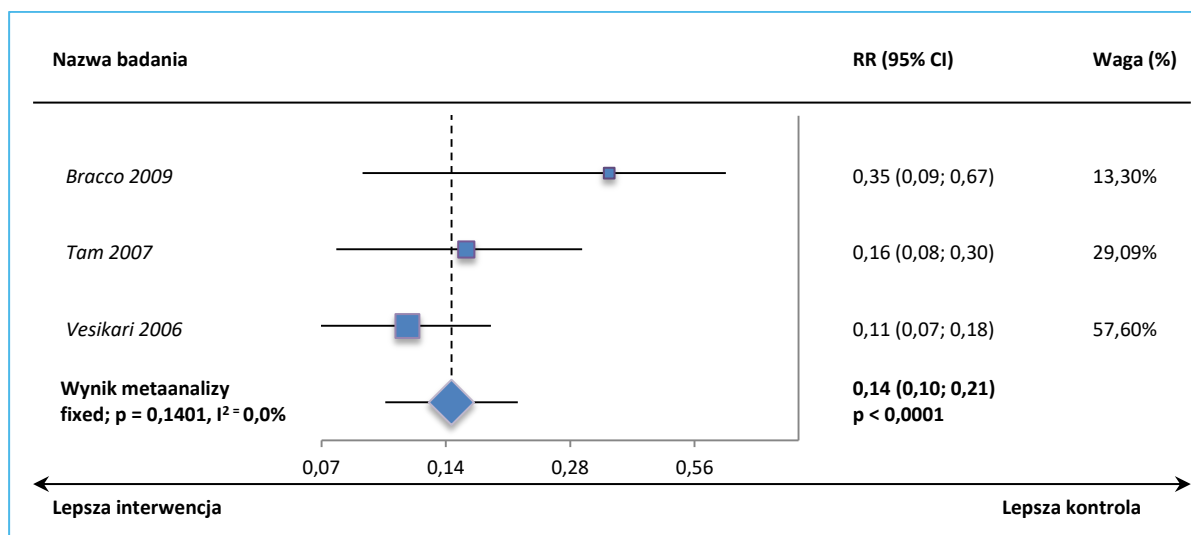
Sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane

Skuteczność szczepienia TLAIV vs PBO utrzymała się w sezonie 2, gdzie we wszystkich badaniach dzieci otrzymały jedną dawkę szczepionki. W populacjach PP badań (dla badania *Bracco 2009* wzięto pod uwagę osobno dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia w sezonie 1 i osobno, które dostały tylko 1 dawkę w tym sezonie; z powodu ograniczeń obliczeniowych nie uwzględniono badania *Belshe 1998*, gdzie skuteczność wyniosła 100%) odnotowano znamienne (w zależności od grupy z próby *Bracco 2009*) 86% zmniejszenie ryzyka zachorowania na grypę (biorąc pod uwagę szczepy dopasowane), odpowiednio VE = 86% (95% CI: 80%; 90%) i VE = 86% (95% CI: 79%; 90%). Wyniki te potwierdziła analiza wrażliwości – VE = 86% (95% CI: 80%; 91%) i VE = 82% (95% CI: 65%; 91%). Istotności obserwowanych wyników nie zmieniło także uwzględnienie z próby *Bracco 2009* dzieci w wieku 24-48 mies., które otrzymały dwie lub jedną dawkę szczepienia w sezonie pierwszym (dane z publikacji *Block 2009*), odpowiednio dla analizy PP: VE = 83% (95% CI: 67%; 91%) i VE = 83% (95% CI: 69%; 91%), jak i analizy ITT: VE = 83% (95% CI: 66%; 91%) i VE = 83% (95% CI: 69%; 91%). Na poniższych wykresach zaprezentowano graficznie przeprowadzone obliczenia.

Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



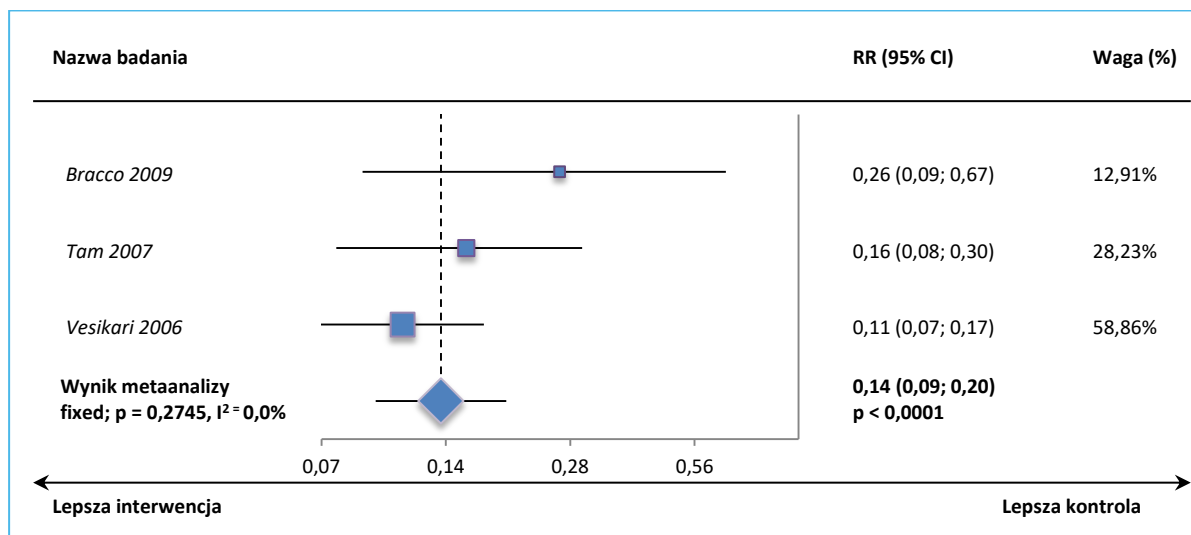
Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



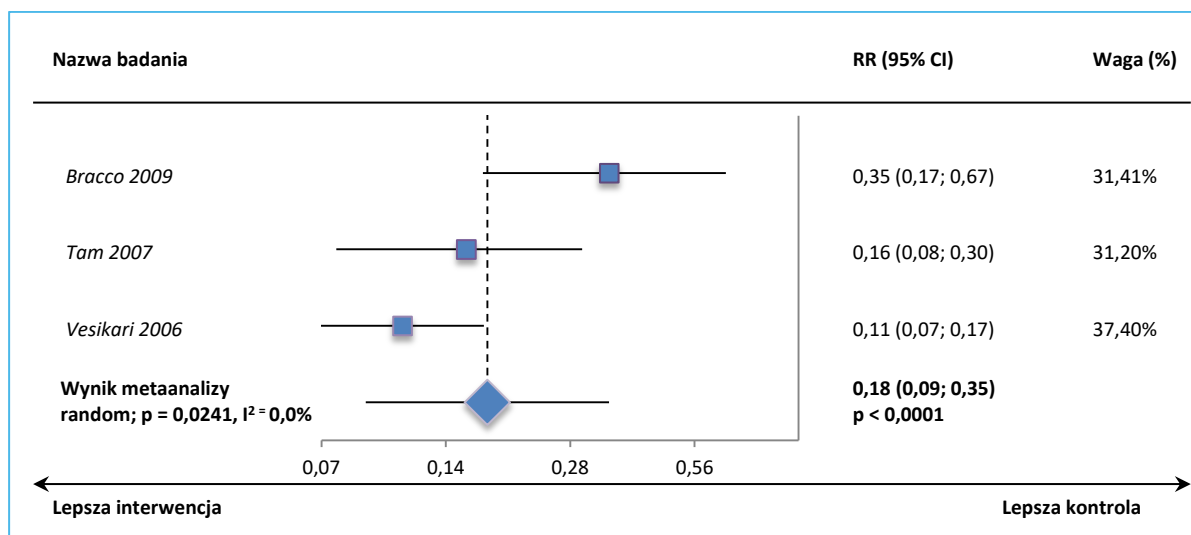
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



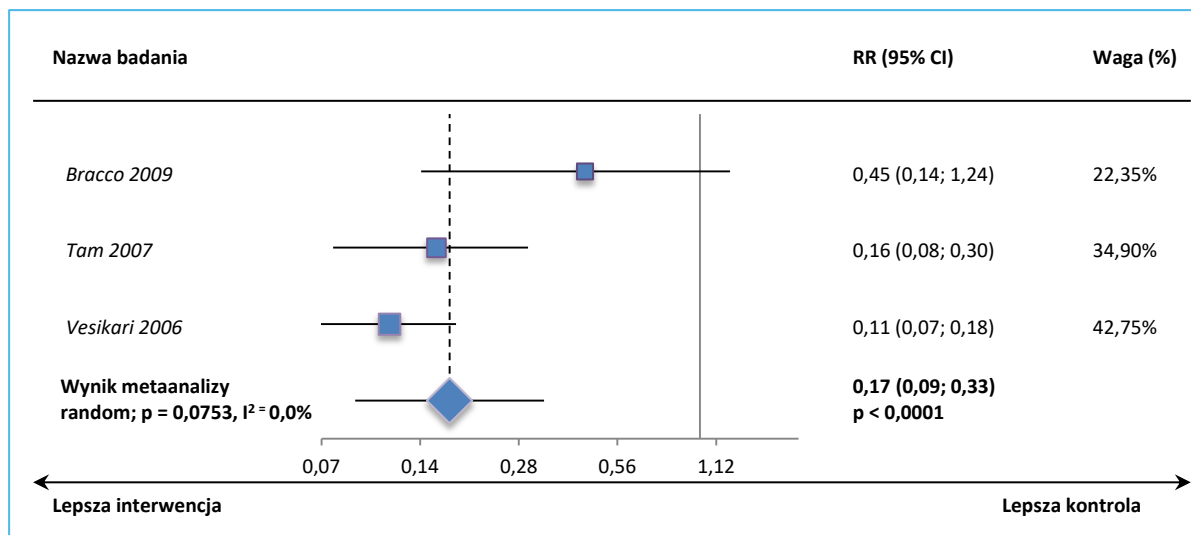
Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



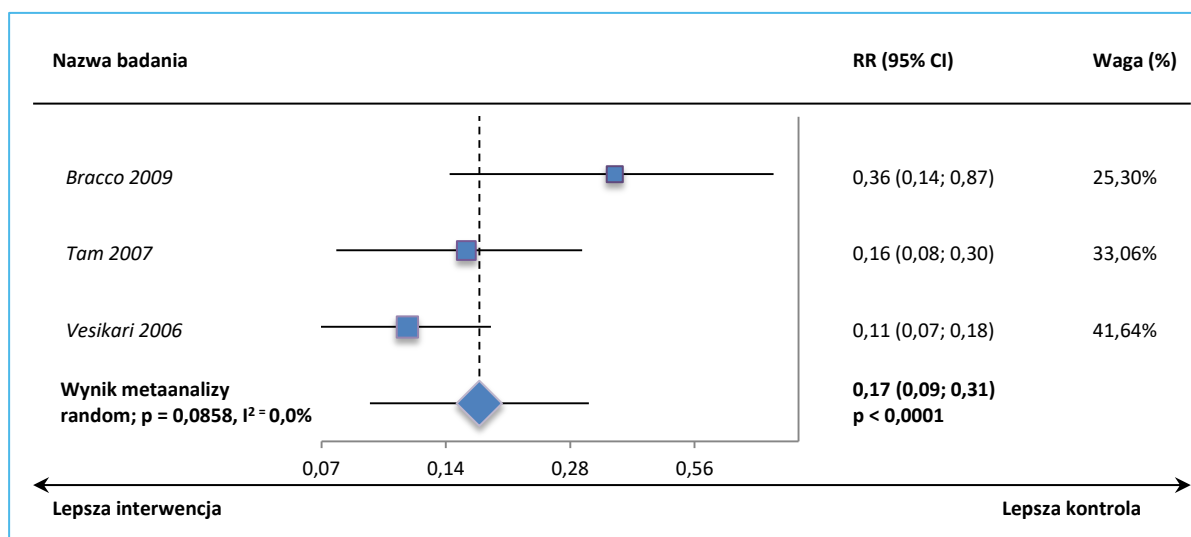
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepcy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009* [dzieci w wieku 24-48 mies.]), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



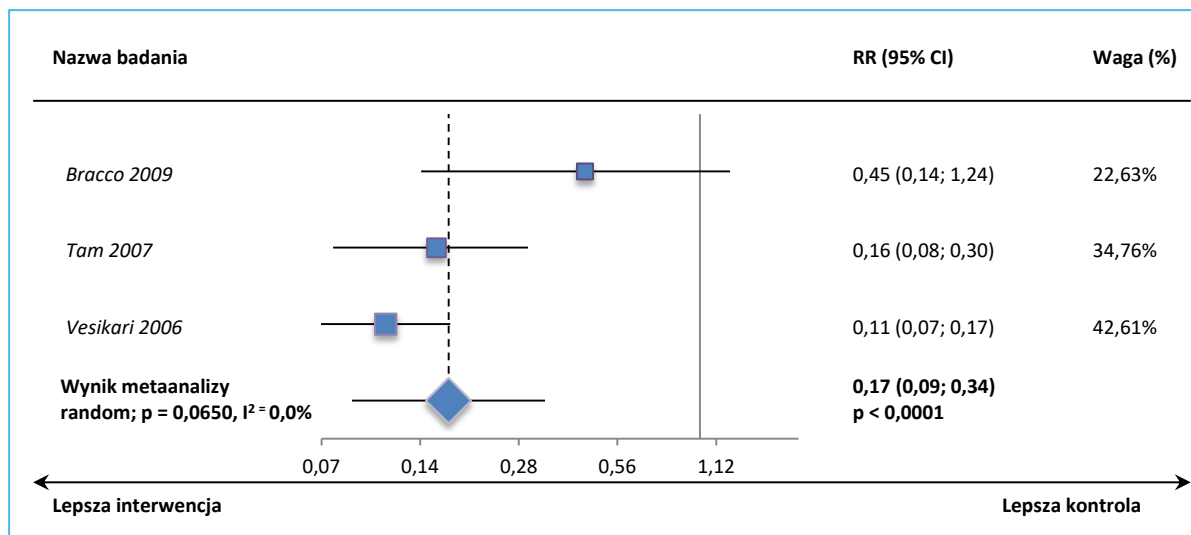
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepcy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009* [dzieci w wieku 24-48 mies.]), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



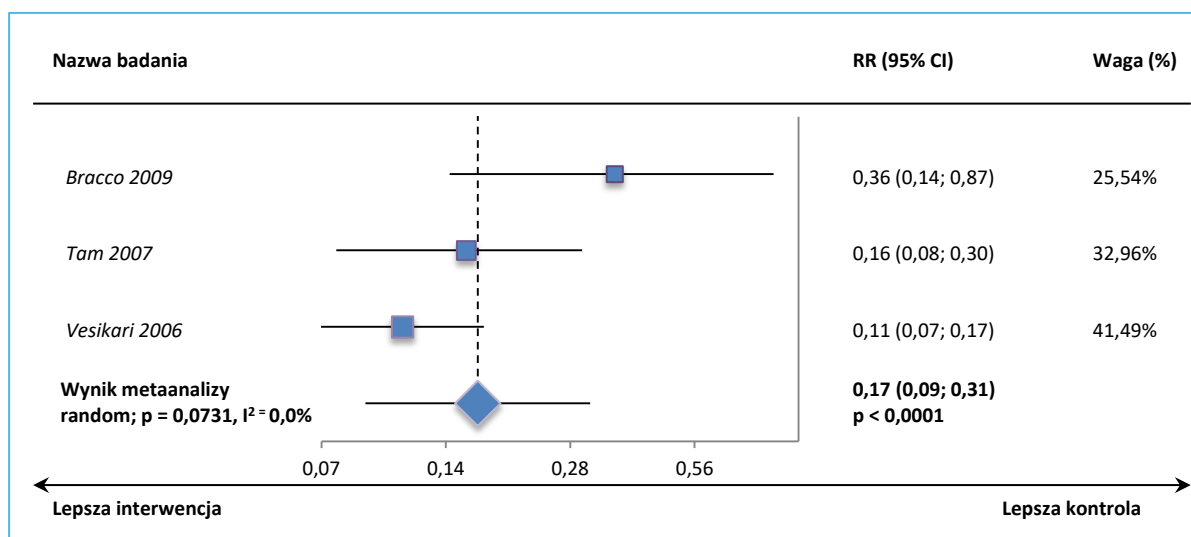
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepcy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009* [dzieci w wieku 24-48 mies.]), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepcy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009* [dzieci w wieku 24-48 mies.]), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Dane z badania *Tam 2007* wskazują ponadto, że u pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę szczepienia tylko w sezonie 2, a w sezonie 1 byli w grupie PBO, więc byli nieszczepieni, w porównaniu do pacjentów będących w obu sezonach w grupie placebo, skuteczność dla wszystkich szczepów dopasowa-

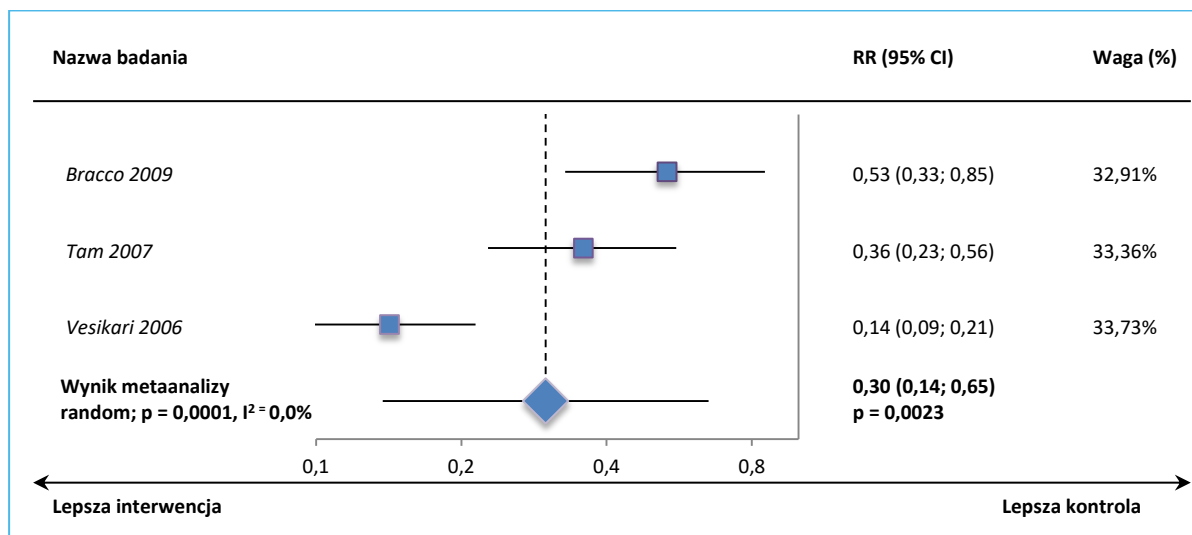
nych wyniosła 59,9% (95% CI: 31,3%; 77,4%). Było to mniej niż u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia w sezonie 1 i także były wcześniej nieszczepione (VE = 72,9% [95% CI: 62,8%; 80,5%]), co wskazuje na konieczność zastosowania dwóch dawek u dzieci wcześniej nieszczepionych.

Ponadto w tej próbie podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie nie otrzymały szczepionki w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła 56,2% (95% CI: 30,5%; 72,7%). Była ona znacznie mniejsza niż w porównaniu pacjentów, którzy otrzymali w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie jedną dawkę w porównaniu do dzieci, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia (VE = 84,3% [95% CI: 70,1%; 92,4%]), co sugeruje konieczność ponownego szczepienia w kolejnym sezonie.

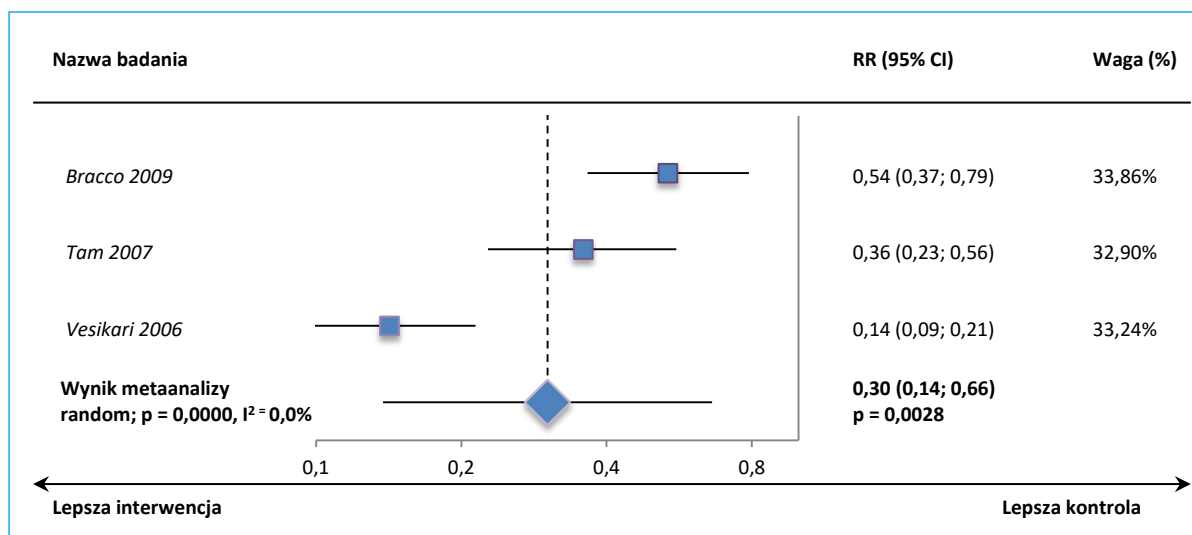
Sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

Analizując wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie u dzieci szczepionych było mniej przypadków zachorowań na grypę potwierdzoną wirusologicznie w porównaniu do dzieci z grupy placebo. W populacji PP (z uwzględnieniem pacjentów, którzy otrzymali dwie dawki lub jedną dawkę w sezonie 1 w próbie *Bracco 2009*) skuteczność szczepionki wyniosła odpowiednio 70% (95% CI: 35%; 86%) i 70% (95% CI: 34%; 86%). Większe, 75% zmniejszenie ryzyka zachorowania na grypę stwierdzono, gdy w obliczeniach uwzględniono dane z populacji ITT próby *Vesikari 2006* i *Belshe 1998*, odpowiednio VE = 75% (95% CI: 52%; 87%) i VE = 75% (95% CI: 50%; 87%). Ponieważ dodatkowe dane na temat skuteczności przedstawione dla dzieci w wieku 2-7 lat w populacji PP próby *Belshe 1998* nie różniły się od wyników z populacji ITT (z powodu ograniczeń obliczeniowych nie można było też uwzględnić danych z badania *Belshe 1998*, gdzie skuteczność wyniosła 100%) nie wykonywano dodatkowych metaanaliz. Otrzymane rezultaty przedstawiają wykresy zamieszczone poniżej.

Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



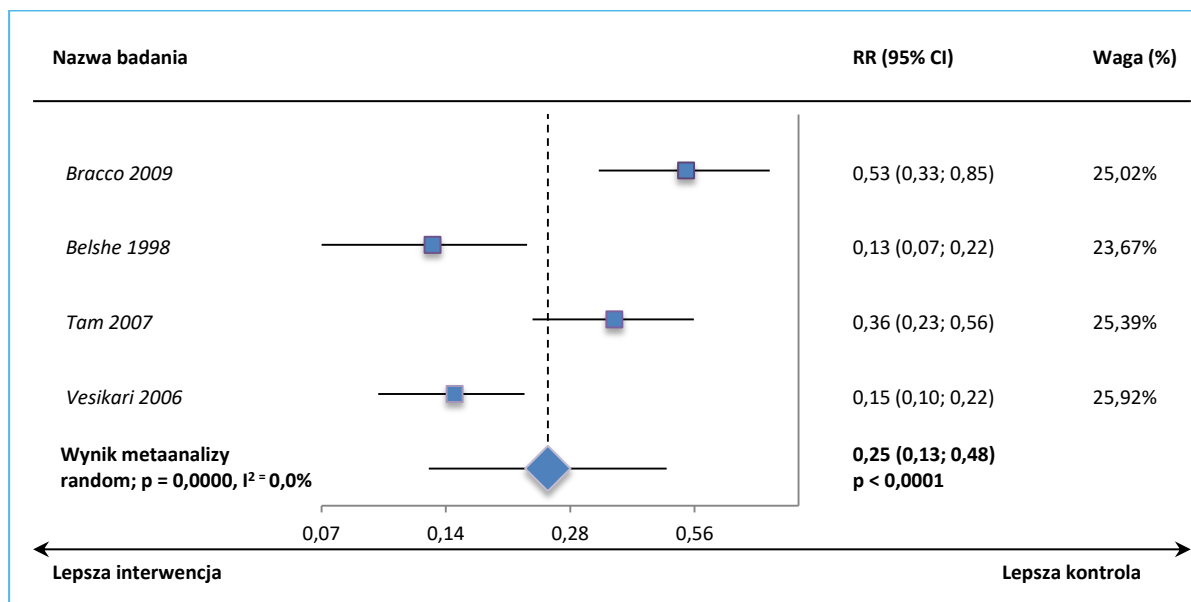
Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



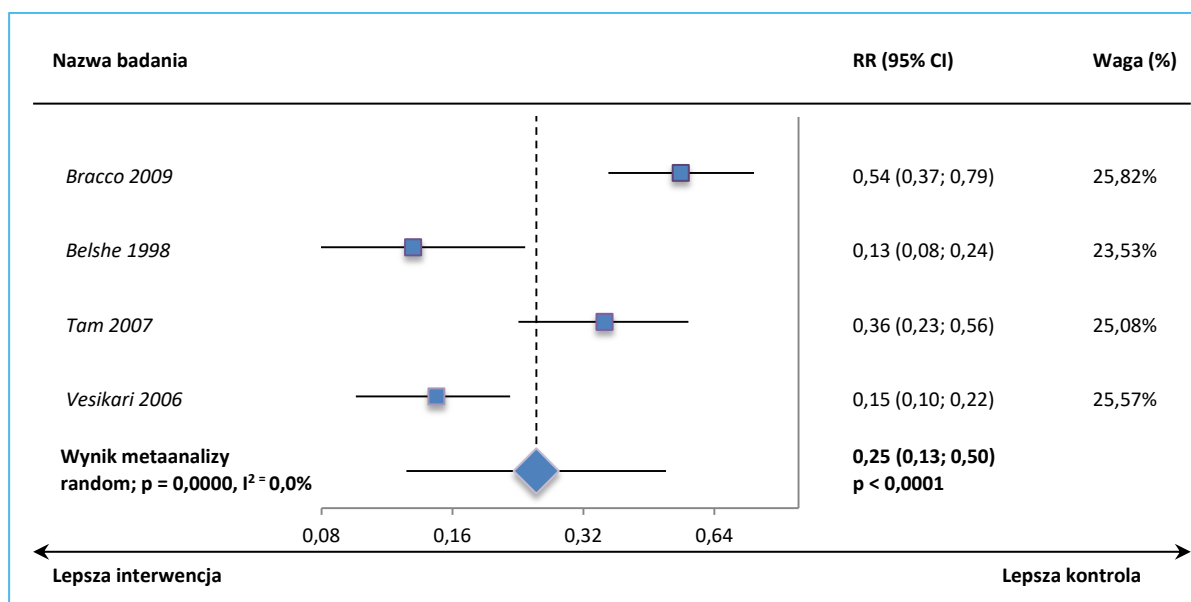
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT; grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT; grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Dane z badania *Tam 2007* wskazują ponadto, że u pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę szczepienia tylko w sezonie 2, a w sezonie 1 byli w grupie PBO, więc byli nieszczepieni, w porównaniu do pacjentów będących w obu sezonach w grupie placebo, skuteczność dla wszystkich szczepów dopasowanych wyniosła 56,7% (95% CI: 30,3%; 73,8%). Było to znacznie mniej niż u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia w sezonie 1 i także były wcześniej nieszczepione (VE = 70,1% [95% CI: 60,9%; 77,3%]), co wskazuje na konieczność zastosowania dwóch dawek u dzieci wcześniej nieszczepionych.

Dodatkowo w tej próbie podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie nie otrzymały szczepionki w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła 44,8% (95% CI: 18,2%; 62,9%). Była ona znacznie mniejsza niż w porównaniu pacjentów, którzy otrzymali w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w 2 jedną w porównaniu do dzieci, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia (VE = 64,2% [95% CI: 44,2%; 77,3%]), co wskazuje na konieczność ponownego szczepienia w kolejnym sezonie.

Co więcej odnaleziono również publikację *Ambrose 2014a*, w której podano informację na temat skuteczność porównania TLAIV vs PBO z badania *Belshe 1998*, uwzględniając podział na różne rodzaje grypy – umiarkowana/ciężka lub łagodna. Skuteczność szczepionki była dla nich porównywalna i wyniosła odpowiednio 88,5% (95% CI: 77,4%; 94,9%) i 84,2% (95% CI: 56,7%; 94,3%).

6.4.2 Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

Ocenę skuteczności analizowanej szczepionki, rozumianej jako zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego (AOM, z ang. *acute media otitis*), odnaleziono w publikacjach głównych do badań *Bracco 2009* i *Vesikari 2006*. Dodatkowo w publikacji *Heikkinen 2013* odnaleziono takie informacje dla pozostałych prób uwzględnionych w ocenie skuteczności (przedstawiono dane dla sezonu grypowego – w oparciu o to, że dane te były zgodne z wynikami przedstawionym dla próby *Bracco 2009*). W dwóch pierwszych wspomnianych badaniach, dla których dane odnaleziono w publikacjach głównych, nie prezentowano wyników z publikacji *Heikkinen 2013*.

Dane z publikacji głównych do badań oraz dane z publikacji *Heikkinen 2013* wskazują, że w większości analizowanych prób AOM ogółem określano jako nieprawidłowy wygląd błony bębenkowej (pod

względem koloru, położenia i/lub ruchliwości), sugerujący wysięk ucha środkowego z co najmniej jednym z następujących kryteriów: gorączka (38°C w odbytnicy czy 37,5°C mierzona pod pachą), ból ucha, drażliwość, biegunka, wymioty, wyciek z ucha nie spowodowany zewnętrznym zapaleniem ucha lub inne objawy infekcji dróg oddechowych. Tylko w próbie *Belshe 1998* definiowano je na podstawie diagnozy klinicznej dokonanej przez podmiot świadczący opiekę zdrowotną, bez innych dalszych kryteriów. Ponadto w badaniu *Vesikari 2006* podano, że AOM związane z gorączką zdefiniowano jako AOM, któremu towarzyszy gorączka (38°C w odbytnicy czy 37,5°C mierzona pod pachą), a AOM związane z gripą jako przypadki AOM u dzieci z gripą potwierdzoną laboratoryjnie (*child with a positive culture for influenza virus*).

6.4.2.1 Ogółem

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat częstości ostrego zapalenia ucha środkowego zaprezentowano w tabeli poniżej – wyniki znamienne wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów z AOM ogółem, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009, Belshe 1998, Forrest 2008, Tam 2007 i Vesikari 2006*.

Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI) [†]	VE (95% CI)	
	N	n (%) [^]	N	n (%) [^]			
Sezon 1, pierwszy epizod							
<i>Bracco 2009</i> (PP)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0,791 (0,636; 0,983)	20,9% (1,7%; 36,4%)	
Sezon 1, wszystkie epizody							
<i>Bracco 2009</i> (PP)*	944	190 (20,1%)	941	233 (24,8%)	0,807 (0,649; 1,004)	19,3% (-0,4%; 35,1%)	
<i>Belshe 1998</i> (PP) [®]	854	265 (31,0%)	417	160 (38,4%)	0,8 (0,644; 0,994)	20,0% (0,6%; 35,6%)^{^^}	
<i>Forrest 2008</i> (PP)	521	23 (4,4%)	515	33 (6,4%)	0,685 (0,371; 1,267)	31,5% (-26,7%; 62,9%) ^{^^}	
<i>Tam 2007</i> (PP)	1649	61 (3,7%)	1105	41 (3,7%)	0,984 (0,61; 1,587)	1,6% (-58,7%; 39,0%) ^{^^}	
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	951	274 (28,8%)	664	199 (30,0%)	0,952 (0,783; 1,157)	4,8% (-15,7%; 21,7%)	
Sezon 2, pierwszy epizod							
<i>Bracco 2009</i> (PP)	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,967 (0,675; 1,382)	3,3% (-38,2%; 32,5%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,733 (0,532; 1,016)	26,7% (-1,6%; 46,8%)
Sezon 2, wszystkie epizody							
<i>Bracco 2009</i> (PP)	2 dawki w 1 sezonie	338	80 (23,7%)	342	81 (23,7%)	1,001 (0,706; 1,419)	-0,1% (-41,9%; 29,4%)

Fluenz Tetra[®] (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI) [†]	VE (95% CI)
	N	n (%) [^]	N	n (%) [^]		
1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,69 (0,503; 0,946)	31% (5,4%; 49,7%)
<i>Belshe 1998</i> [@]	747	143 (19,1%)	362	84 (23,2%)	0,817 (0,614; 1,086)	18,3% (-8,6%; 38,6%) ^{^^}
<i>Tam 2007</i> (PP)	770	16 (2,1%)	494	12 (2,4%)	0,866 (0,392; 1,911)	13,4% (-91,1%; 60,8%) ^{^^}
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	639	90 (14,1%)	450	60 (13,3%)	1,064 (0,745; 1,52)	-6,4% (-52,0%; 25,5%)

* przedstawiono dane jedynie dla dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV, co było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego przewidującego u dzieci wcześniej nieleczonych drugą dawkę szczepienia w odstępie co najmniej 4 tygodni – w badaniu uwzględniono dzieci, które nie mogły otrzymać jakiegokolwiek (w tym w fazie badań), szczepionki przeciw grypie przed włączeniem;

[†] obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;

[^] w przypadku oceny pierwszych epizodów „n” oznacza liczbę pacjentów, a w przypadku wszystkich epizodów liczbę zdarzeń, odpowiednio też „%” oznacza odsetek pacjentów i wskaźnik częstości;

^{^^} dane z publikacji *Heikkinen 2013* (analiza uwzględniała jedynie dzieci, które otrzymały pełny cykl szczepienia – 2 dawki w przypadku wcześniej nieszczepionych, a 1 dawkę w przypadku wcześniej szczepionych);

[@] w publikacji *Belshe 2000a* podano także informacje na temat wskaźnika częstości w 1 sezonie w populacji ITT, który wyniósł dla TLAIV 0,42, a dla PBO 0,46 – redukcja wyniosła 9%, p = 0,40; podano także dane dla 2 sezonu: wskaźnik wyniósł dla TLAIV 0,28, a dla PBO 0,31 – redukcja wyniosła 8%, p = 0,10; należy zaznaczyć, że autorzy publikacji opisali ten punkt końcowy jako OM (*otitis media*), nie precyzując jednoznacznie, że chodzi o ostre przypadki.

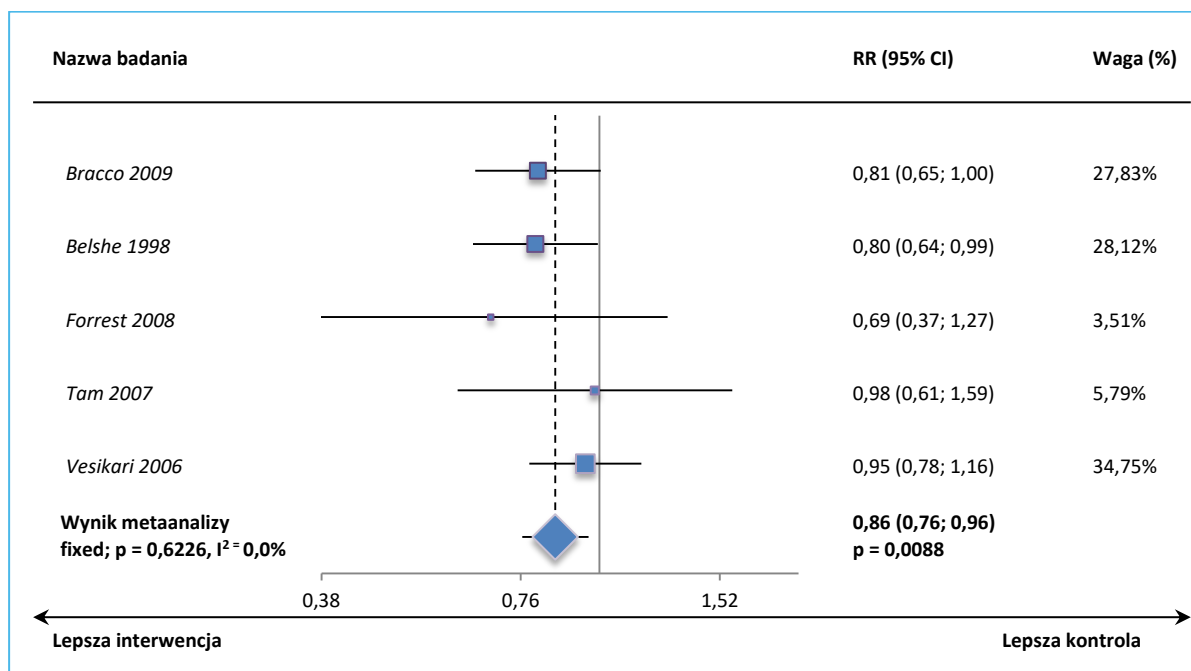
Pierwszy epizod

W przypadku pierwszego epizodu AOM bez względu na przyczynę w badaniu *Bracco 2009* w 1 sezonie grypowym odnotowano istotne, 20,9% zmniejszenie ryzyka jego wystąpienia u dzieci szczepionych w porównaniu do pacjentów, którzy nie zostali zaszczepieni, VE = 20,9% (95% CI: 1,7%; 36,4%). W drugim sezonie grypowym analizowanym w tym badaniu wyniki nie były już znamienne statystycznie.

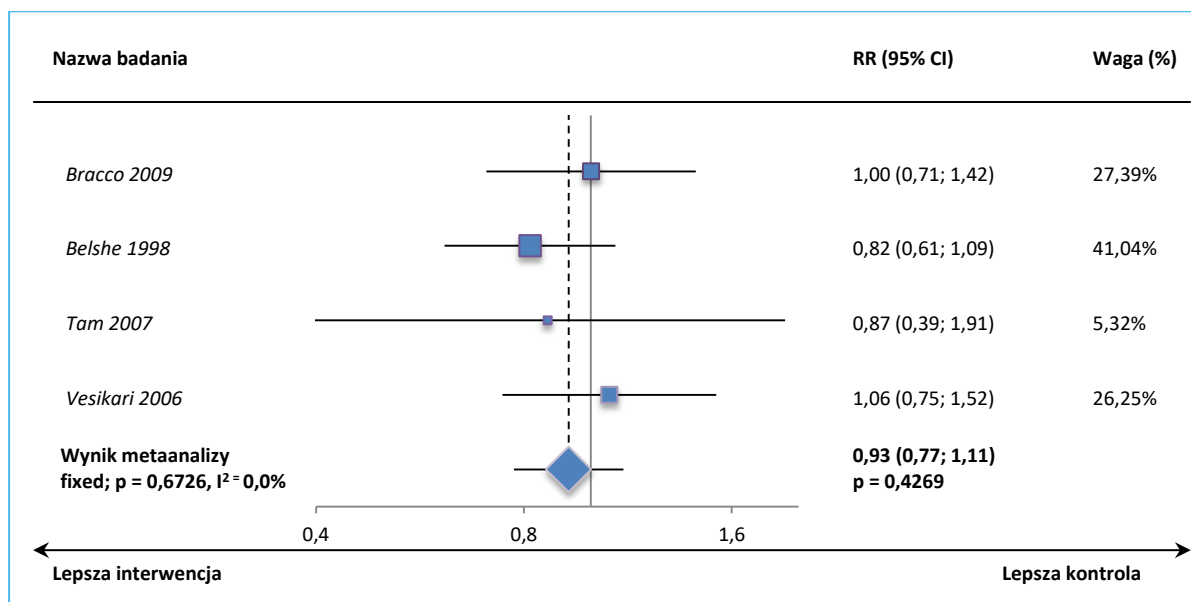
Wszystkie epizody

Biorąc pod uwagę pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy otrzymali dwie dawki w pierwszym sezonie, stwierdzono znamienne, 14% zmniejszenie ryzyka występowania AOM ogółem w tym sezonie, VE = 14% (95% CI: 4%; 24%). W 2 sezonie różnice te nie były znamienne dla tego zestawu danych, VE = 7% (95% CI: -11%; 23%). Z kolei uwzględniając w metaanalizie dane dzieci, które otrzymały w sezonie *Bracco 2009* jedną dawkę szczepionki, zastosowanie szczepienia w sezonie drugim powiodło znamienne, 17% zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, VE = 17% (95% CI: 1%; 31%). Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiają poniższe wykresy.

Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM w sezonie 1 (wszystkie epizody), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



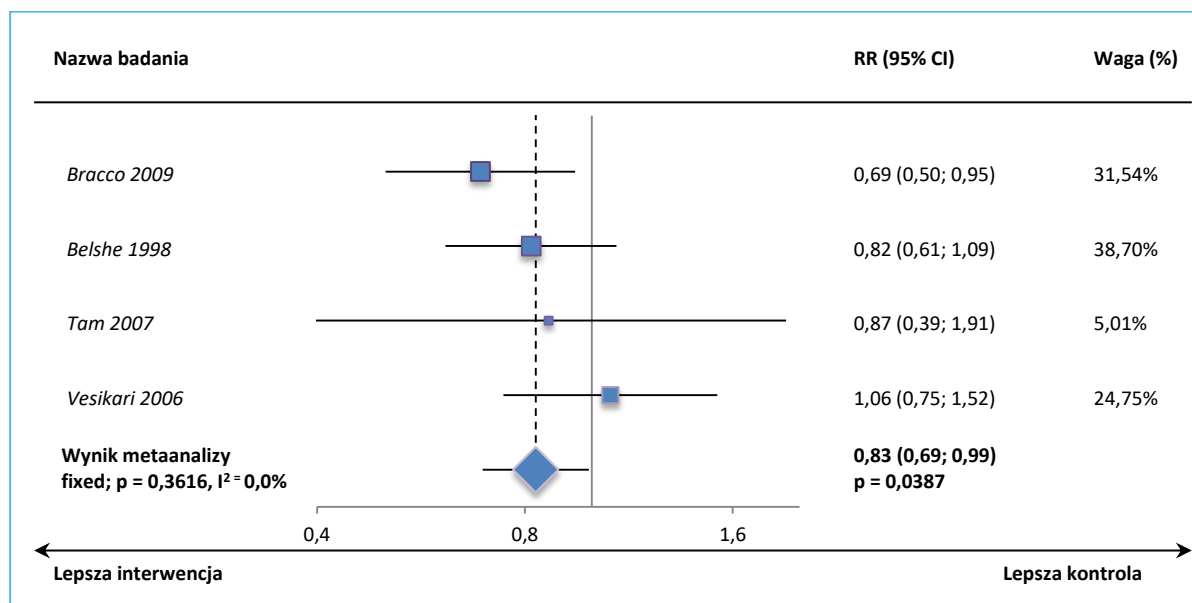
Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



6.4.2.2 Przebiegające z gorączką

Dane na temat powyższego punktu końcowego, pozyskane z włączonych prób, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Liczba i odsetek pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego z gorączką, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006*.

Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI) [†]	VE (95% CI)
	N	n [@] (%)	N	n [@] (%)		
Sezon 1, pierwszy epizod						
<i>Bracco 2009</i> (PP)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0,685 (0,508; 0,92)	31,5% (8,0%; 49,2%)
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	951	159 (16,7%)	664	116 (17,5%)	0,957 (0,749; 1,227)	4,3% (-22,7%; 25,1%)
Sezon 1, wszystkie epizody						
<i>Bracco 2009</i> (PP)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0,655 (0,491; 0,873)	34,5% (12,7%; 50,9%)
<i>Belshe 1998</i> [^]	1070	150** (14%)	532	106** (20%)	0,7 (0,55; 0,82)	30% (18%; 45%)^{^^}
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	951	184 (19,3%)	664	129 (19,4%)	0,989 (0,777; 1,295)	1,1% (-29,5%; 22,3%)

Fluenz Tetra[®] (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie		TLAIV		PBO		RR (95% CI)†	VE (95% CI)
		N	n [@] (%)	N	n [@] (%)		
Sezon 2, pierwszy epizod							
Bracco 2009	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,777 (0,478; 1,251)	22,3% (-25,1%; 52,2%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,665 (0,44; 1,012)	33,5% (-1,2%; 56,0%)
Vesikari 2006 (PP)		639	41 (6,4%)	450	38 (8,4%)	0,76 (0,478; 1,214)	24,0% (-21,4%; 52,2%)
Sezon 2, wszystkie epizody^{^^^}							
Bracco 2009	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,904 (0,567; 1,44)	9,6% (-44%; 43,3%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,645 (0,447; 0,988)	33,5% (1,2%; 55,3%)
Vesikari 2006 (PP)		639	45 (7,0%)	450	41 (9,1%)	0,772 (0,493; 1,209)	22,8% (-20,9%; 50,7%)

* przedstawiono dane jedynie dla dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV, co było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego przewidującego u dzieci wcześniej nieleczonych drugą dawkę szczepienia w odstępie co najmniej 4 tygodni – w badaniu uwzględniono dzieci, które nie mogły otrzymać jakiegokolwiek [w tym w fazie badań], szczepionki przeciw grypie przed włączeniem;

** obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w publikacji *Belshe 2000a* odnaleziono informacje o wskaźniku częstości AOM związanych z gorączką leczonych antybiotykami, który wyniósł dla TLAIV 0,13, a dla PBO 0,20 – redukcja wyniosła 33%, p = 0,03; należy zaznaczyć, że autorzy publikacji opisali ten punkt końcowy jako OM (*otitis media*), nie precyzując jednoznacznie, że chodzi o ostre przypadki;

^^ dane z publikacji *Belshe 1998*; w dyskusji publikacji podano, że VE wyniosło 35%, w analizie przyjęto jednak dane z tekstu głównego publikacji;

^^^ w publikacji *Belshe 2000a* odnaleziono informacje o wskaźniku częstości AOM związanych z gorączką leczonych antybiotykami, który wyniósł dla TLAIV 0,10, a dla PBO 0,13 – redukcja wyniosła 18%, p = 0,13; podano także wskaźnik częstości dla AOM związanych z gorączką, ale ze względu na brak dokładnej liczby pacjento-lat odstąpiono od liczenia RR – wskaźnik wyniósł dla TLAIV 0,11, a dla PBO 0,13 – redukcja wyniosła 16%, p = 0,17;

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;

@ w przypadku oceny pierwszych epizodów „n” oznacza liczbę pacjentów, a w przypadku wszystkich epizodów liczbę zdarzeń, odpowiednio też „%” oznacza odsetek pacjentów i wskaźnik częstości.

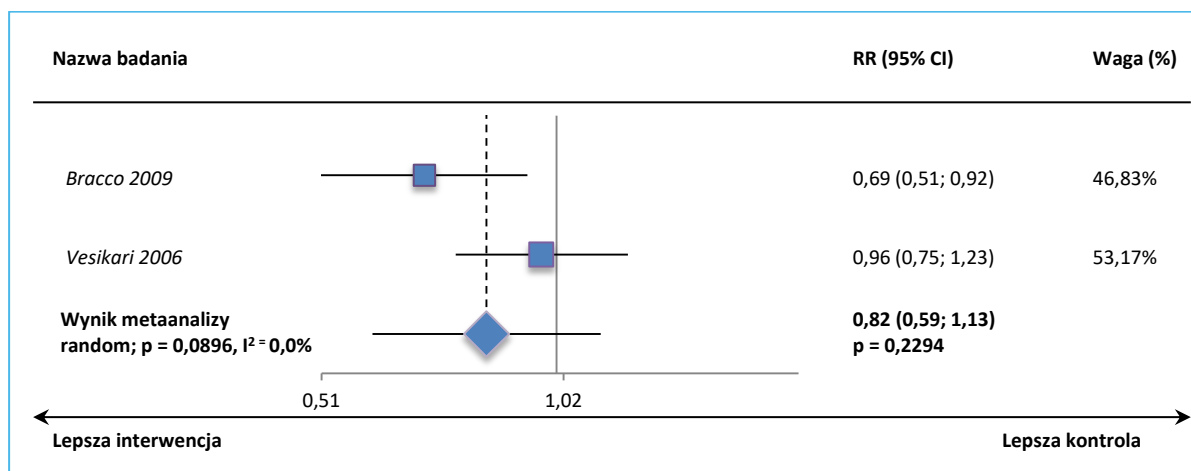
Pierwszy epizod

Na podstawie obliczeń, zaprezentowanych graficznie na poniższych wykresach, nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania pierwszych epizodów AOM przebiegających z gorączką między dziećmi szczepionymi, a nieszczepionymi zarówno w sezonie 1, jak i 2, ale biorąc pod uwagę pacjentów z próby *Bracco 2009* z dwoma dawkami w sezonie 1, odpowiednio VE = 18% (95% CI: -13%; 41%) i VE = 23% (95% CI: -7%; 45%). Metaanaliza uwzględniająca dane dzieci, które otrzymały w sezonie *Bracco 2009* jedną dawkę szczepionki, wskazuje natomiast, że zastosowanie szczepienia w sezonie drugim powodowało znamienne, 29% zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, VE = 29% (95% CI: 4%; 48%). Rezultaty graficznie przedstawiono poniżej.

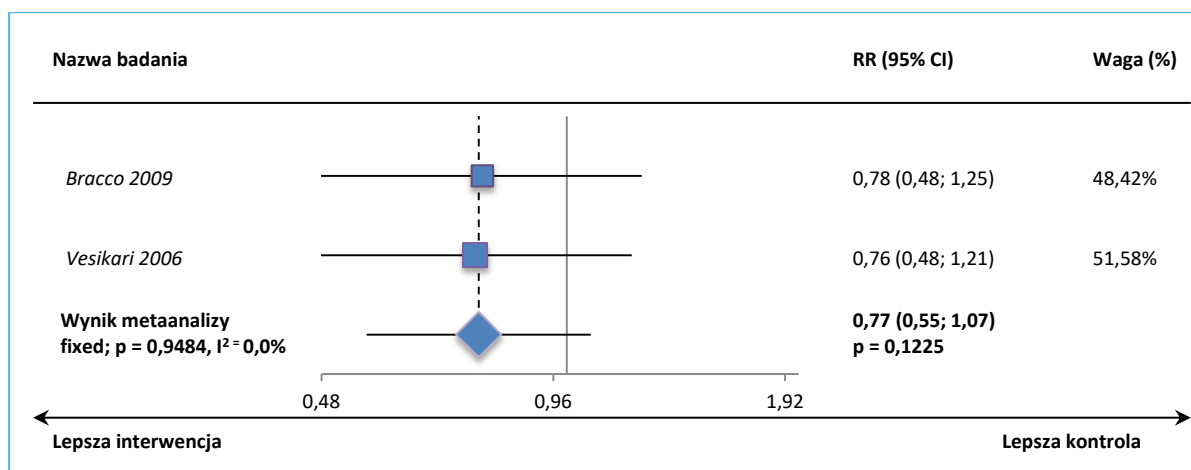
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 25. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 1 (pierwszy epizod), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



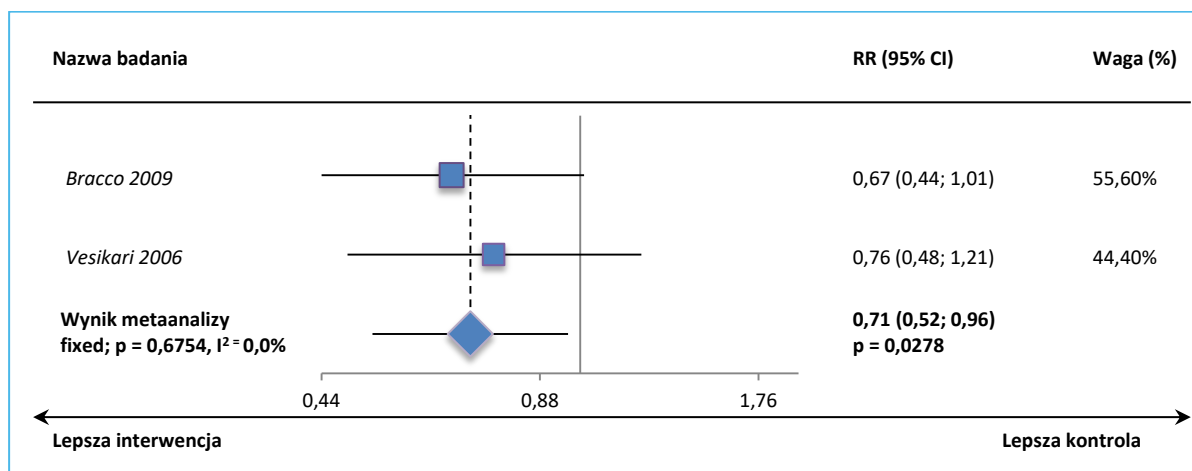
Wykres 26. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

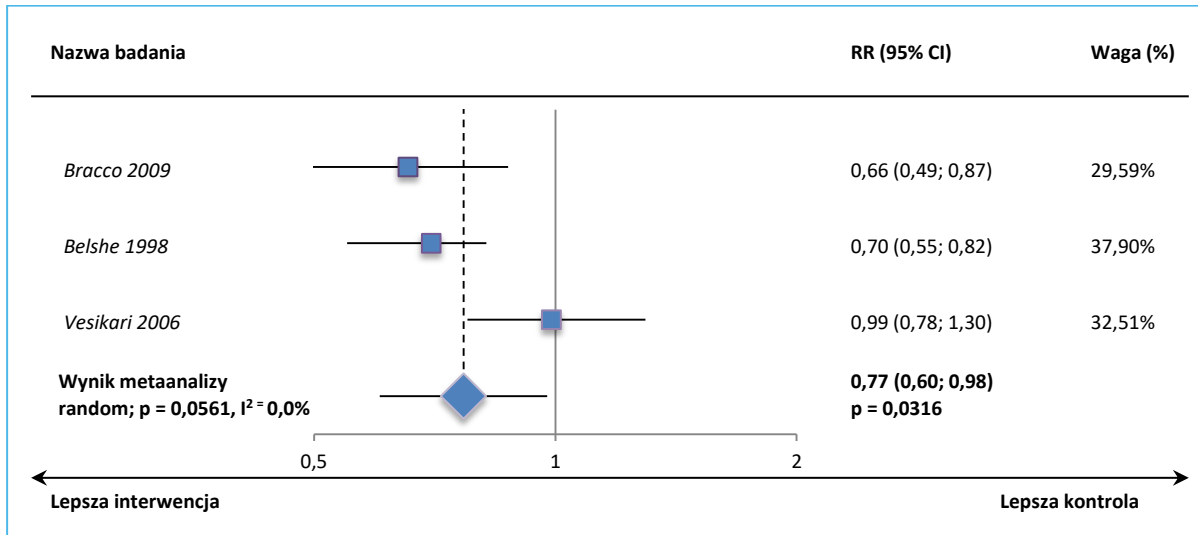
Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



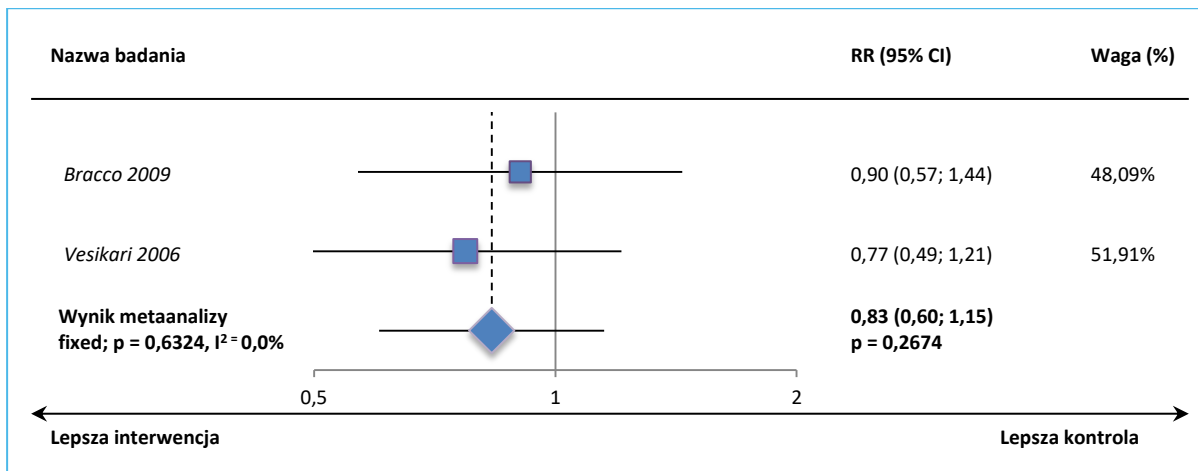
Wszystkie epizody

Uwzględniając z badania *Bracco 2009* pacjentów, którzy w 1 sezonie otrzymali dwie dawki szczepienia, stwierdzono istotne różnice w ryzyku wystąpienia wszystkich epizodów AOM przebiegających z gorączką zarówno w sezonie 1, VE = 23% (95% CI: 2%; 40%). W sezonie 2 wynik metaanalizy z grupą tych pacjentów nie był znamieny, VE = 17% (95% CI: -715%; 40%). Z kolei w metaanalizie uwzględniającej pacjentów otrzymujących w próbie *Bracco 2009* jedną dawkę szczepienia w sezonie 1, rezultaty w sezonie 2 były istotne na korzyść dzieci szczepionych, VE = 30% (95% CI: 6%; 48%). Kolejne wykresy prezentują otrzymane wyniki.

Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 1 (wszystkie epizody), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



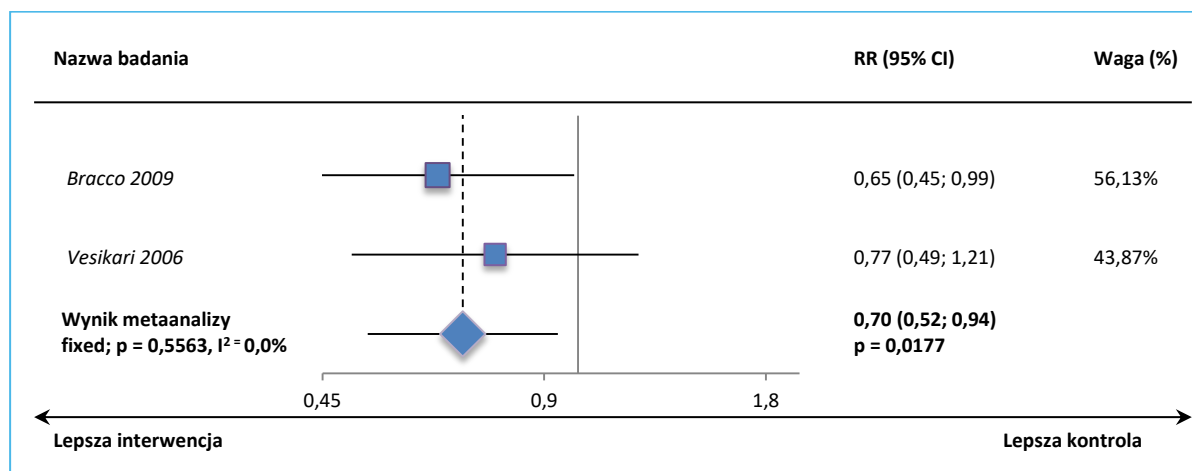
Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



6.4.2.3 Związane z grypą

Ocenę ryzyka występowania AOM związanych z grypą zaprezentowano w tabeli i opisie zamieszczonym poniżej.

Tabela 28. Liczba i odsetek pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego związanym z grypą, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006*.

Badanie [^]	TLAIV		PBO		RR (95% CI) [†]	VE (95% CI)
	N	n [@] (%)	N	n [@] (%)		
Sezon 1, pierwszy epizod						
<i>Bracco 2009</i> (PP)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0,265 (0,137; 0,491)	73,2% (50,9%; 86,3%)
<i>Belshe 1998</i> **	1070	1 (0,1%***)	532	20 (3,8%***)	0,025 (0,003; 0,185)***	97,5% (81,5%; 99,7%)***; 98%^^
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	951	3 (0,3%)	664	22 (3,3%)	0,095 (0,018; 0,317)	90,5% (68,3%; 98,2%)
Sezon 1, wszystkie epizody						
<i>Bracco 2009</i> (PP)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0,265 (0,147; 0,476)	73,5% (52,4%; 85,3%)
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	951	3 (0,3%)	664	22 (3,3%)	0,094 (0,028; 0,313)	90,6% (68,7%; 97,2%)
Sezon 2, pierwszy epizod						
<i>Bracco 2009</i>	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	0,405 (0,039; 2,472)	59,5% (-147,2; 96,1%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	0,1 (0,002; 0,896)	90,0% (10,4%; 99,8%)
<i>Belshe 1998</i> **	917	2 (0,2%***)	441	17	0,06 (0,01; 0,24)***	94% (76%; 99%)***;

Fluenz Tetra[®] (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie [^]	TLAIV		PBO		RR (95% CI) [†]	VE (95% CI)	
	N	n [@] (%)	N	n [@] (%)			
				(3,9% ^{***})		94% (78%; 99%)^{^^}	
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	639	1 (0,2%)	450	23 (5,1%)	0,031 (0,001; 0,189)	96,9% (81,1%; 99,9%)	
Sezon 2, wszystkie epizody							
<i>Bracco 2009</i>	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,402 (0,078; 2,067)	59,8 (-106,7; 92,2%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,099 (0,012; 0,85)	90,1% (15,0%; 98,8%)
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	639	1 (0,2%)	450	23 (5,1%)	0,03 (0,004; 0,224)	97,0% (77,6%; 99,6%)	

* przedstawiono dane jedynie dla dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV, co było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego przewidującego u dzieci wcześniej nieleczonych drugą dawkę szczepienia w odstępie co najmniej 4 tygodni – w badaniu uwzględniono dzieci, które nie mogły otrzymać jakiegokolwiek [w tym w fazie badań], szczepionki przeciw grypie przed włączeniem;

** dane z publikacji *Belshe 1998; Belshe 2000 i Belshe 2000a*; należy zaznaczyć, że autorzy publikacji opisali ten punkt końcowy jako OM (*otitis media*), nie precyzując jednoznacznie, że chodzi o ostre przypadki; dla sezonu 2 opisano przypadki związane z grypą typu A;

*** obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w próbach *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* podano, że analizę przeprowadzono wobec szczepów dopasowanych;

^{^^} dane dla 1 sezonu z publikacji *Belshe 2000a*, a dla 2 sezonu z publikacji *Belshe 2000* – do analizy wykorzystano RR obliczony przez autorów raportu;

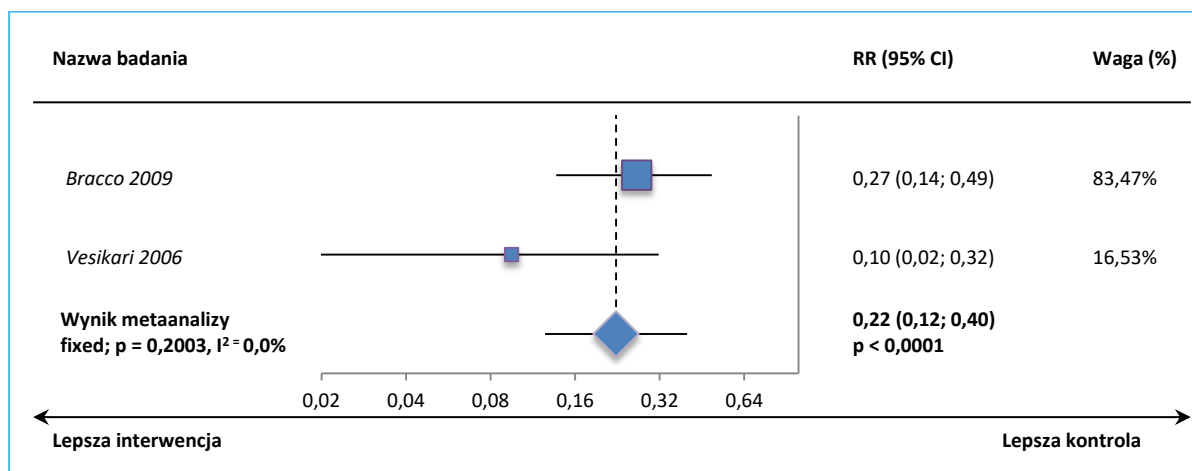
[†] obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;

[@] w przypadku oceny pierwszych epizodów „n” oznacza liczbę pacjentów, a w przypadku wszystkich epizodów liczbę zdarzeń, odpowiednio też „%” oznacza odsetek pacjentów i wskaźnik częstotliwości.

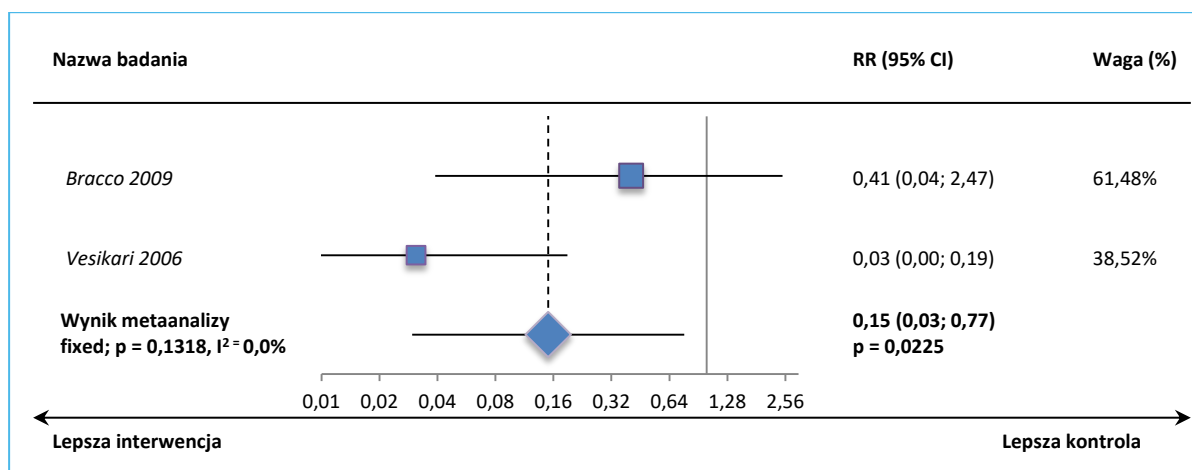
Pierwszy epizod

Na podstawie danych wykazano, że u dzieci zaszczepionych (bez względu na rodzaj danych z badania *Bracco 2009* – dwie lub jedna dawka w sezonie 1) zarówno w sezonie 1, jak i 2, ryzyko wystąpienia AOM związanego z grypą było znamienne mniejsze niż u dzieci niezaszczepionych, odpowiednio VE = 78% (95% CI: 60%; 88%), VE = 85% (95% CI: 23%; 97%) i VE = 94% (95% CI: 67%; 99%). Wyniki przedstawiono graficznie poniżej.

Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 1 (pierwszy epizod), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



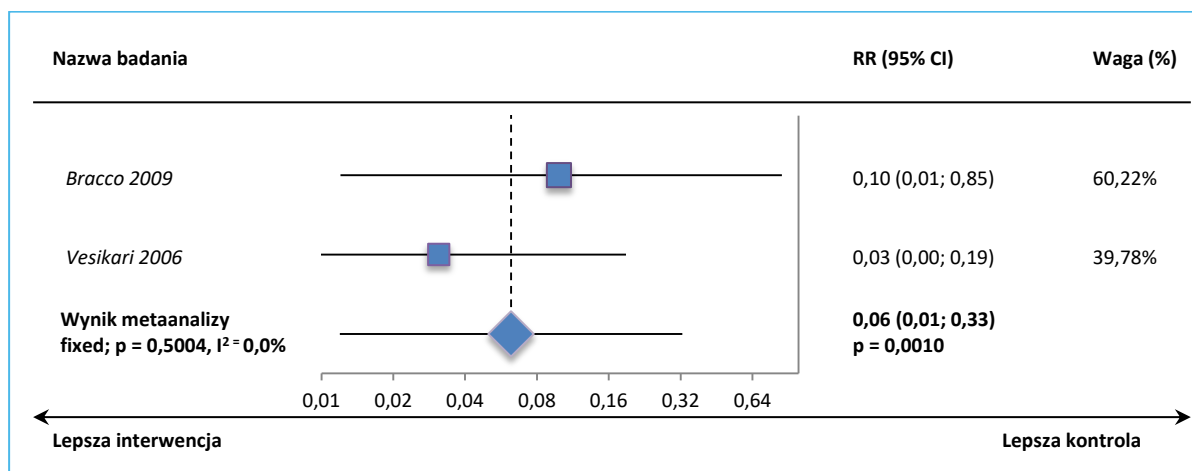
Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

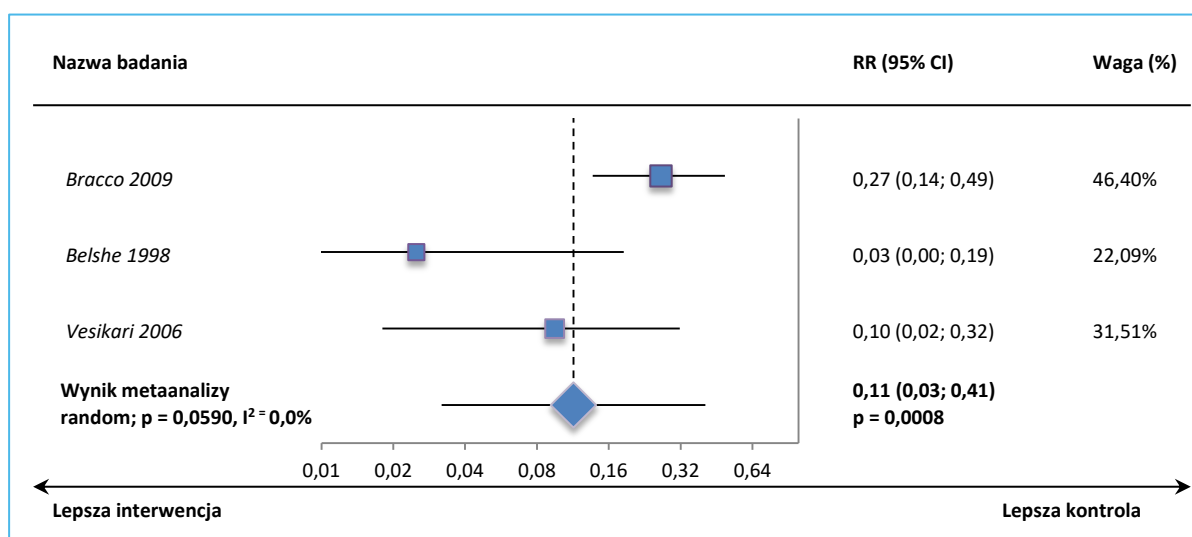
we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Także uwzględnienie w metaanalizach danych z badania *Belshe 1998* (RR obliczony przez autorów raportu z liczby pacjentów ze zdarzeniem) w obu sezonach (dla drugiego zarówno z pacjentami z dwoma dawkami, jak i jedną dawką w sezonie 1 z próby *Bracco 2009*), nie zmieniło powyższego wniosku, odpowiednio VE = 89% (95% CI: 59%; 97%), VE = 91% (95% CI: 71%; 97%) i VE = 94% (95% CI: 81%; 98%). Wykresy poniżej prezentują otrzymane rezultaty.

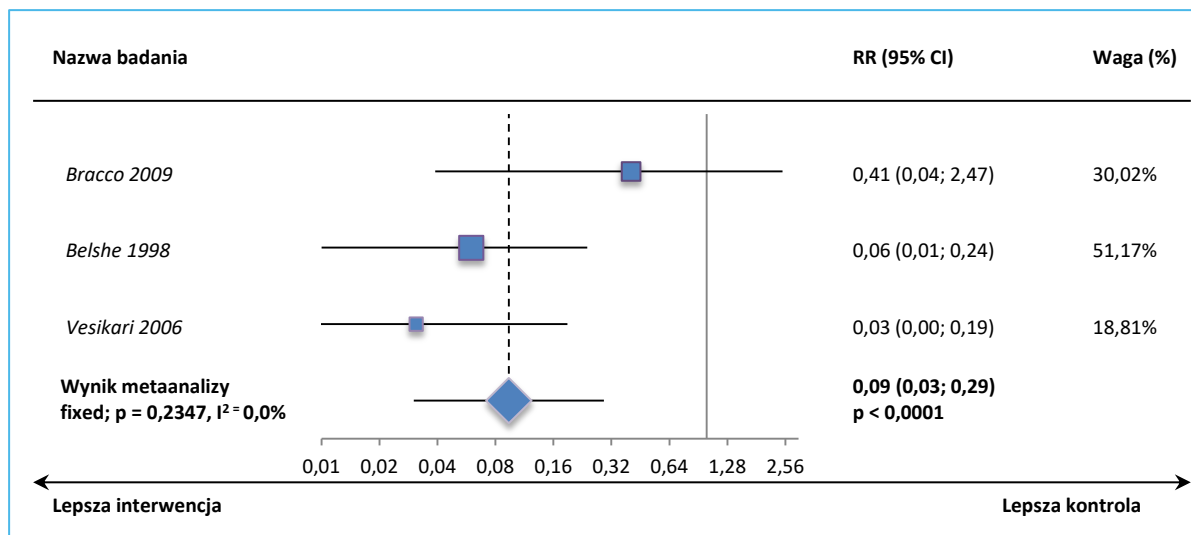
Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 1 (pierwszy epizod), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



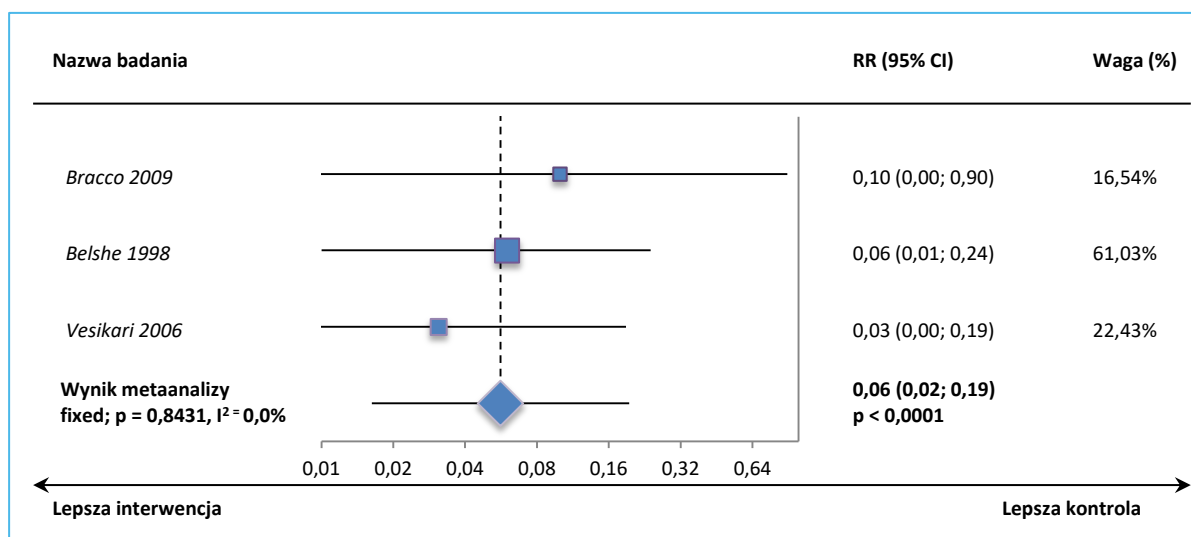
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 35. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



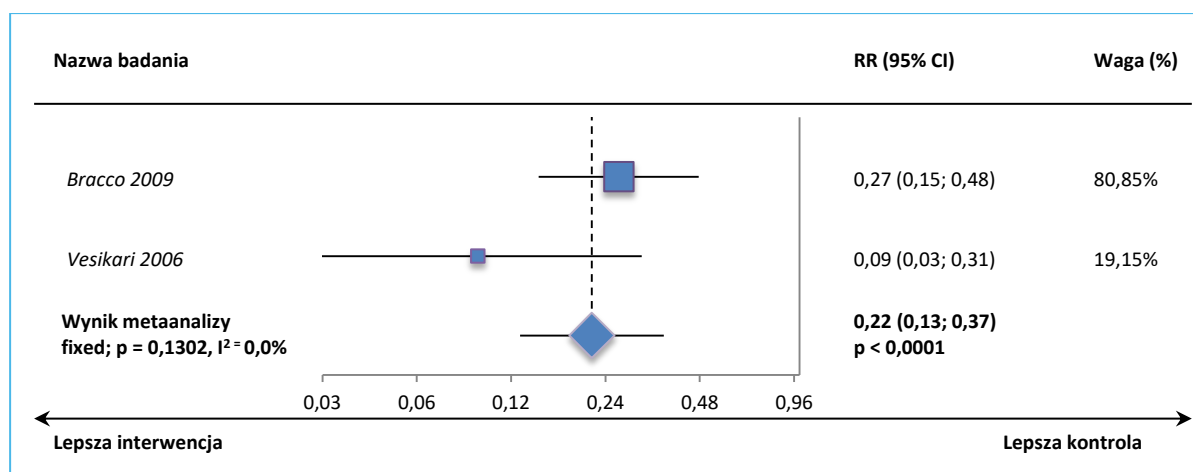
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

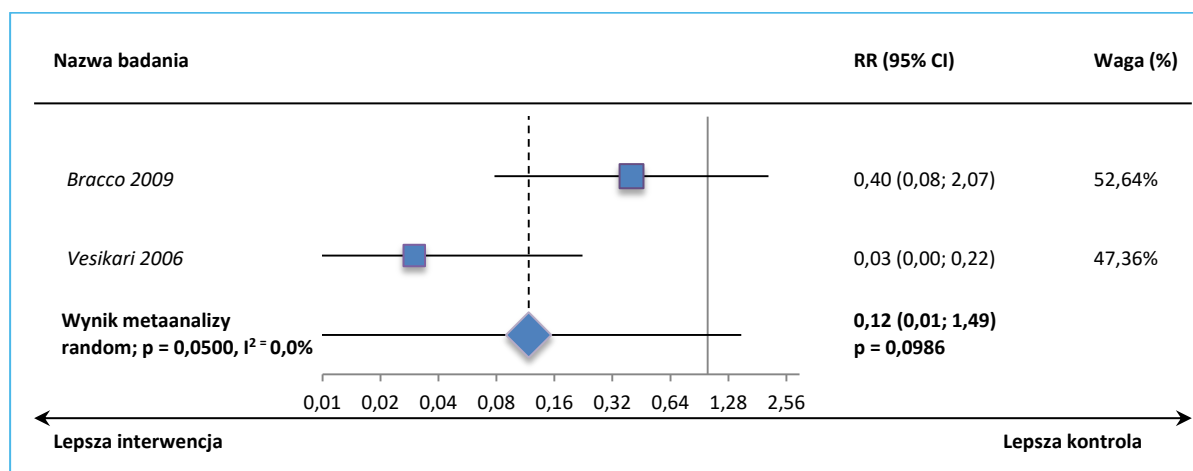
Wszystkie epizody

Wykresy zaprezentowane poniżej wskazują, że także dla oceny wszystkich epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci zaszczepionych obserwowano znaczne zmniejszenie ryzyka jego wystąpienia w metaanalizach dla sezonu 1, jak i 2 z uwzględnieniem pacjentów z próby *Bracco 2009*, którzy otrzymali w sezonie 1 jedną dawkę, odpowiednio VE = 78% (95% CI: 63%; 87%) i VE = 95% (95% CI: 77%; 99%). Różnice między grupami nie były istotne, biorąc pod uwagę dane dla pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy w 1 sezonie otrzymali dwie dawki szczepienia – VE = 88% (95% CI: -49%; 99%).

Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 1 (wszystkie epizody), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



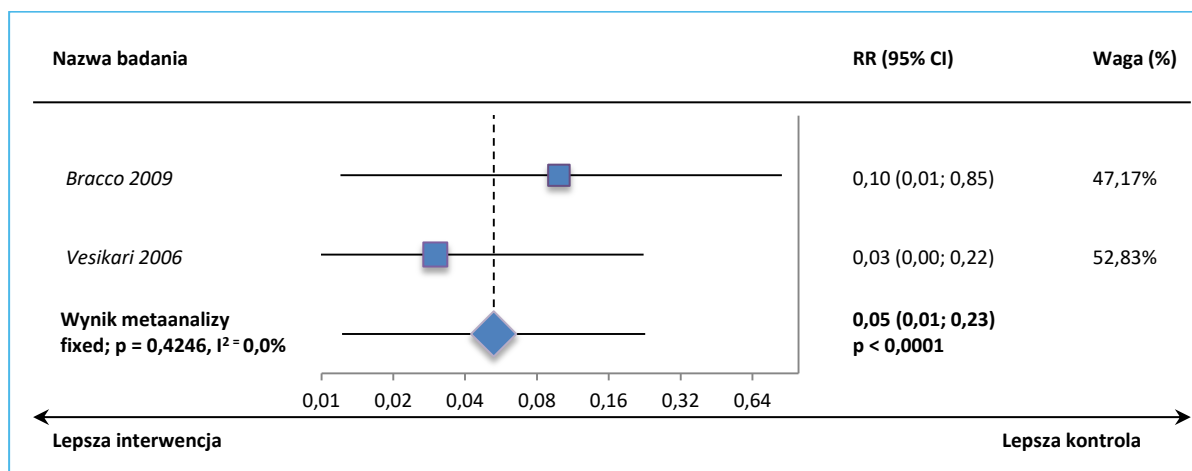
Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Dodatkowo w publikacji *Block 2011* odnaleziono informacje potwierdzające uzyskane w niniejszym podrozdziale wyniki. Na podstawie danych z włączonych w niniejszym raporcie badań wykazano, że skuteczność szczepionki wyrażona jako zmniejszenie ryzyka występowania AOM związanego z grypą wyniosła wśród dzieci w wieku 24-83 miesiące 91,4% (95% CI: 83,8%; 95,6%) (analiza bez względu na dopasowanie szczepów; odpowiednio w grupie TLAIV 11/4278 [0,26%] vs w grupie PBO 83/2784 [2,93%]).

6.4.3 Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych

W dwóch analizowanych próbach (*Belshe 1998* i *Bracco 2009*) odnaleziono dodatkowo informacje na temat oceny skuteczności szczepionki, rozpatrywanej jako zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych (LRD, z ang. *lower respiratory disease*). W pierwszej z nich podano informacje na temat częstości takich schorzeń u pacjentów z laboratoryjnie potwierdzoną grypą, a na podstawie drugiej przedstawiono łącznie zdarzenia związane z zakażeniem dolnych dróg oddechowych. Szczegółowe dane na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Liczba i odsetek pacjentów z LRD ogółem lub związanych z grypą, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Belshe 1998*.

Sezon	TLAIV		PBO		RR (95% CI)†	VE (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
LRD związane z grypą (badanie <i>Belshe 1998</i>)						
1	bd.	1 (bd.)	bd.	3 (bd.)	bd.	bd.
2 [^]	bd.	0 (bd.)	bd.	8 (bd.)	0 (0; 0,23)	100% (77%; 100%)
1 i 2 ^{^^}	bd.	1 (bd.)	bd.	11 (bd.)	0,05, IS	95%, IS
LRD ogółem (badania <i>Bracco 2009</i>)						
1	944	193 (20,4%)	941	179 (19,0%)	1,07 (0,90; 1,29) p = 0,4380*	-0,07 (-0,29; 0,1)*
2 (2 dawki w 1 sezonie)	338	69 (20,4%)	342	53 (15,5%)	1,32 (0,95; 1,82) p = 0,0964*	-0,32 (-0,82; 0,05)*
2 (1 dawka 1 sezonie)	682	93 (13,6%)	342	53 (15,5%)	0,88 (0,64; 1,20) p = 0,4207*	0,88 (-0,2; 0,36)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji *Belshe 2000*;

^{^^} dane z publikacji *Belshe 2000a*;

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach.

W próbie *Belshe 1998* wykazano, że zarówno w 2, jak i w 1 i 2 analizowanym sezonie grypowym łącznie szczepienie wpływało istotnie na zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych związanych z grypą, odpowiednio VE = 100% (95% CI: 77%; 100%) i VE = 95%, IS. Z kolei dane z badania *Bracco 2009* wskazują, że nie ma istotnych różnic w skuteczności szczepionki w obu analizowanych sezonach pod kątem zmniejszania ryzyka występowania LRD ogółem – autorzy zaznaczyli przy tym, że w próbie nie przedstawiono oceny LRD związanych z grypą, więc odnotowany brak różnic między wyróżnionymi grupami mógł wynikać z tego, że w analizowanym sezonie inne patogeny niż grypa mogły częściej powodować zaobserwowane u pacjentów przypadki LRD.

6.4.4 Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych

Dodatkowo w próbie *Vesikari 2006* przedstawiono ocenę efektywności szczepienia w postaci analizy socjalno-ekonomicznych punktów końcowych, jak na przykład liczby dzieci z ≥ 1 receptą na antybiotyki czy też liczby dni wolnych od pracy u opiekunów włączonych do badania dzieci z powodu ich choroby. Szczegółowe informacje na temat efektywności szczepionki zamieszczono w tabeli poniżej.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 30. Ocena efektywności szczepionki, TLAIv vs PBO; badanie Vesikari 2006.

Punkt końcowy efektywności	TLAIv		PBO		VE (95% CI)
	N [^]	n ^{^^} (%)	N [^]	n ^{^^} (%)	
1 sezon					
Liczba opiekunów lub rodziców z dniem wolnym w pracy	951	247 (26,0%)	664	203 (30,6%)	15,0% (-2,8%; 29,7%)
Liczba dni opuszczonych w pracy (<i>paid work missed</i>)	105024	805 (0,8%)	73093	695 (1,0%)	19,4% (10,6%; 27,3%)
Liczba dni opuszczonej opieki dziennej (<i>day care missed</i>)	104884	1749 (1,7%)	73093	1435 (2,0%)	15,1% (8,9%; 20,9%)
Liczba dzieci z ≥ 1 wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR	951	361 (38,0%)	664	292 (44,0%)	13,7% (-1,1%; 26,2%)
Liczba dzieci z ≥ 1 receptą na antybiotyki	951	376 (39,5%)	664	261 (39,3%)	-0,6% (-18,2%; 14,3%)
Czas trwania leczenia antybiotykowego [dni]	104375	3739 (3,6%)	73112	2711 (3,7%)	3,4% (-1,5%; 8,1%)
Liczba dzieci z ≥ 1 lekiem żywanym z powodu chorób grypowych („ <i>flu</i> ” illness)*	951	482 (50,7%)	664	361 (54,4%)	6,8% (-7,1%; 18,8%)
2 sezon					
Liczba opiekunów lub rodziców z dniem wolnym w pracy	640	82 (12,8%)	450	105 (23,3%)	45,1% (26,0%; 59,4%)
Liczba dni opuszczonych w pracy (<i>paid work missed</i>)	61992	235 (0,4%)	43933	317 (0,7%)	47,5% (37,6%; 55,8%)
Liczba dni opuszczonej opieki dziennej (<i>day care missed</i>)	61786	883 (1,4%)	43842	984 (2,2%)	36,3% (30,2%; 41,9%)
Liczba dzieci z ≥ 1 wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR	640	84 (13,1%)	450	91 (20,2%)	35,1% (11,7%; 52,3%)
Liczba dzieci z ≥ 1 receptą na antybiotyki	640	148 (23,1%)	450	145 (32,2%)	28,2% (9,1%; 43,3%)
Czas trwania leczenia antybiotykowego [dni]	61915	1428 (2,3%)	43933	1333 (3,0%)	24,0% (18,0%; 29,5%)
Liczba dzieci z ≥ 1 lekiem żywanym z powodu chorób grypowych („ <i>flu</i> ” illness)*	640	264 (41,3%)	450	247 (54,9%)	24,8% (10,2%; 37,1%)

* w publikacji *Belshe 2000a* (do badania *Belshe 1998*) podano także informacje o wskaźniku częstości występowania chorób przebiegających z gorączką (*febrile illness*) w 1 sezonie w populacji ITT, który wyniósł dla TLAIv 0,71, a dla PBO 0,90 – redukcja wyniosła 21%, $p = 0,0002$; podano także dane dla 2 sezonu: wskaźnik wyniósł dla TLAIv 0,57, a dla PBO 0,71 – redukcja wyniosła 19%, $p = 0,01$; ponadto podano także informacje o częstości występowania chorób przebiegających z gorączką wymagających zastosowania antybiotyków w 1 sezonie w populacji ITT, który wyniósł dla TLAIv 0,29, a dla PBO 0,41 – redukcja wyniosła 29%, $p = 0,003$; podano także dane dla 2 sezonu: wskaźnik wyniósł dla TLAIv 0,27, a dla PBO 0,31 – redukcja wyniosła 13%, $p = 0,22$;

[^] liczba dzieci lub łączna liczba dni;

^{^^} liczba zdarzeń lub liczba dni ze zdarzeniem.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

W badaniu *Vesikari 2006* w 1 sezonie odnotowano, że u dzieci zaszczepionych mniejszy jest odsetek dni wolnych od pracy u rodziców oraz dni opuszczonej przez dzieci opieki dziennej, odpowiednio VE = 19,4% (95% CI: 10,6%; 27,3%) i 15,1% (95% CI: 8,9%; 20,9%). W przypadku innych punktów końcowych oceny efektywności nie odnotowano różnic między TLAIV a PBO.

Z kolei w sezonie 2 ponowne zaszczepienie skutkowało względem dzieci niezaszczepionych zwiększeniem efektywności w zakresie wcześniej wspomnianych punktów końcowych, które różniły się istotnie w sezonie 1 między grupami – zastosowanie szczepienia wiązało się ze znamienym 47,5% zmniejszeniem ryzyka opuszczenia dni w pracy spowodowanych chorobą dziecka i istotnym 36,3% zmniejszeniem ryzyka opuszczenia przez dziecko opieki dziennej, odpowiednio VE = 47,5% (95% CI: 37,6%; 55,8%) i VE = 36,3% (95% CI: 30,2%; 41,9%). Ponowienie szczepienia spowodowało również istotne zmniejszenie ryzyka (w zakresie około 24-48%) w pozostałych analizowanych punktach końcowych oceny efektywności porównania TLAIV vs PBO.

Dodatkowo w publikacji *Ambrose 2014* odnaleziono informacje na temat oceny efektywności w populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące z potwierdzoną grypą z badania *Vesikari 2006* (ocena absenteizmu została przeprowadzona w ogólnej populacji badania). Zebrano je w poniższej tabeli poglądowo, gdyż w publikacji tej nie podano dokładnych informacji na temat liczby pacjentów uwzględnionych w analizach, co uniemożliwiło obliczenia RR i VE. Autorzy wskazali jednak, że u dzieci zaszczepionych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej zarówno w 1, jak i w sezonie 2 istotnie mniejszy był absenteizm w pracy i opiece dziennej (dla wszystkich $p < 0,001$).

Tabela 31. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO (badanie *Vesikari 2006*); publikacja *Ambrose 2014*.

Punkt końcowy efektywności	TLAIV %	PBO %	Dodatkowe uwagi
Sezon 1			
Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem	45%	67%	-
Użycie antybiotyku	55%	42%	-
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	91%	78%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 3,1 vs 3,2
Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	55%	51%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 1,8 vs 2,3
Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekar-	55%	62%	-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Punkt końcowy efektywności	TLAIV %	PBO %	Dodatkowe uwagi
<i>ska (unscheduled healthcare provider visits)</i>			
AOM	18%	20%	-
Absenteizm w opiece dziennej (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	63	388	p < 0,001[^]
Absenteizm w pracy (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	22	219	p < 0,001
Sezon 2			
Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem	90%	85%	-
Użycie antybiotyku	29%	36%	-
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	86%	89%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 2,6 vs 3,6
Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	29%	44%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 2,8 vs 2,7
<i>Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska (unscheduled healthcare provider visits)</i>			
AOM	10%	15%	-
Absenteizm w opiece dziennej (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	81	983	p < 0,001[^]
Absenteizm w pracy (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	25	365	p < 0,001

[^] redukcja w zakresie 84-92%.

Dodatkowo w publikacji *Belshe 2000a* do badania *Belshe 1998* odnaleziono informacje na temat kilku punktów końcowych dotyczących oceny efektywności. W badaniu istotną redukcję po szczepieniu w porównaniu do dzieci niezaszczepionych stwierdzono w 1 sezonie próby w przypadku oceny wizyt u specjalisty (redukcja wyniosła 13% [p = 0,04]), a w 2 sezonie w przypadku opuszczania dni w szkole czy opiece dziennej (redukcja wyniosła 18% [p = 0,01]). Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO (badanie *Belshe 1998*); publikacja *Belshe 2000a*.

Punkt końcowy efektywności	TLAIV	PBO	Redukcja (p)
Wskaźnik częstości (liczba zdarzeń/liczba pacjentów uwzględnionych w ocenie)			
Sezon 1 (N = 1070 vs N = 532)			
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	0,71	0,80	11% (0,34)
Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	0,23	0,29	18% (0,25)
Wizyta u specjalisty	1,1	1,2	13% (0,04)
Sezon 2 (N = 917 vs N = 441)			
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	0,86	1,0	18% (0,01)
Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	0,27	0,29	6% (0,49)
Wizyta u specjalisty	0,83	0,90	8% (0,06)

6.5 Bezpieczeństwo

W ośmiu badaniach porównujących TLAIV z placebo wykonano ocenę bezpieczeństwa stosowanej szczepionki. Ze względu na różną metodykę tej oceny (różny okres obserwacji po podaniu szczepionki, niejednorodne definicje ocenianych parametrów) wykonanie metaanalizy danych było utrudnione. W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki metaanaliz dla punktów końcowych możliwych do zestawienia, natomiast w dalszych rozdziałach przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa na poziomie pojedynczych badań.

6.5.1 Wyniki metaanaliz

W metaanalizach uwzględniono dane dla punktów końcowych zbieżnych w badaniach oceniających TLAIV vs PBO, odpowiednio po podaniu pierwszej lub drugiej dawki szczepionki w sezonie pierwszym lub dla sezonu drugiego. Z uwagi na formę raportowania danych w publikacjach źródłowych dla żadnego z punktów końcowych nie było możliwe uwzględnienie danych z badań *Bergen 2004* i *Zangwill 2001*.

Należy mieć jednak na uwadze następujące ograniczenia i założenia przyjęte w analizach:

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- w badaniach uwzględnionych w analizie występowały różnice w definicji populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa:
 - w przypadku badania *Belshe 1998* nie podano w jakiej populacji prowadzono ocenę, jednak wartości zaprezentowane przez autorów publikacji odnosiły się do wszystkich dostępnych danych i jak podano pełne dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne były dla ponad 85% pacjentów;
 - w badaniu *Breiman 2009* w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali leczenie w badaniu (także pacjentów, którzy otrzymali leczenie inne niż przypisane w wyniku randomizacji); ocena bezpieczeństwa dla podania drugiej z dawek uwzględniała pacjentów, którzy otrzymali drugą dawkę tej samej interwencji co w czasie pierwszej dawki;
 - w próbach *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006a* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianej szczepionki;
 - również w próbie *Vesikari 2006* ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę, jednak w analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawkowanie (dane uwzględniono w przeprowadzonych metaanalizach) pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę TLAIV byli oceniani w ramach grupy TLAIV, natomiast w grupie PBO uwzględniano wyłącznie pacjentów otrzymujących PBO;
- badania uwzględnione w analizie różniły się pod względem okresu obserwacji dla analiz bezpieczeństwa:
 - ocena przypadków reakcji na szczepienie odbywała się w badaniu *Belshe 1998* w okresie 10 dni od po podaniu TLAIV lub PBO; w badaniach *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* przez 11 kolejnych dni od po podaniu TLAIV lub PBO; w badaniu *Vesikari 2006a* przez 21 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO;
 - ocena przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych odbywała się w badaniach *Belshe 1998* i *Vesikari 2006a* w okresie 42 dni od po podaniu TLAIV lub PBO; w badaniach *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *2007*, *Vesikari 2006* od momentu włączenia do badania do jego zakończenia;

- dla badania *Bracco 2009* uwzględniono dane z grupy PBOs, w której pacjentom podawano placebo w postaci soli fizjologicznej, co odpowiadało interwencjom otrzymywanym w grupach placebo w pozostałych próbach,
- uwzględniono dane z próby *Breiman 2009*, w której pacjentom z obu grup podawano szczepionkę doustną OPV;
- w badaniach stosowano różne definicje gorączki; z tego względu w metaanalizach przyjęto progi odcięcia dla wartości temperatury możliwe najbardziej zbliżone do wartości stosowanych w poszczególnych próbach (tj. $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, $\geq 38^{\circ}\text{C}$, $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$):
 - dla wartości temperatury $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po podaniu pierwszej dawki w pierwszym sezonie uwzględniono łącznie dane dla próby *Vesikari 2006a*, w której przyjęto punkt odcięcia $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oraz dla badań *Breiman 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*, w których raportowano dane dla punktu odcięcia $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ przy czym wyniki metaanalizy bez uwzględnienia danych badania *Vesikari 2006a* podano pod odpowiednią tabelą;
 - dla wartości temperatury $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ po podaniu pierwszej dawki w pierwszym sezonie uwzględniono również dane dla próby *Vesikari 2006a*, w której przyjęto punkt odcięcia $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$ przy czym wyniki metaanalizy bez uwzględnienia danych z tego badania podano pod odpowiednią tabelą.

Dane z poszczególnych prób oraz wyniki dla przeprowadzonych metaanaliz zamieszczono w odpowiednich tabelach oraz na wykresach poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Pierwszy sezon, po podaniu pierwszej dawki

Na podstawie metaanalizy danych z prób *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a* wykazano istotnie statystycznie zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia kataru, RR = 1,12 (95% CI: 1,06; 1,18), NNH = 14 (95% CI: 10; 27), $p < 0,0001$ (metaanalizę wykonano z zastosowaniem modelu *random*, $p = 0,0087$).

Podanie szczepionki TLAIV zamiast PBO związane było również ze znamienym zwiększeniem ryzyka wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, o 16%, RR = 1,16 (95% CI: 1,07; 1,26), NNH = 33 (95% CI: 22; 72), $p = 0,0004$ (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, $p = 0,2905$ na podstawie danych z prób *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*). W przypadku metaanaliz

wykonanych dla danych z wyższym progami odcięcia temperatury ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$) różnice odnotowane pomiędzy grupami nie były znamienne.

W grupie TLAIV w porównaniu do grupy PBO istotnie statystycznie częściej odnotowywano obniżenie apetytu, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,17), NNH = 44 (95% CI: 24; 299), p = 0,0236 (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu *fixed*, p = 0,1351).

Kaszel występował istotnie rzadziej u pacjentów z grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RR = 0,92 (95% CI: 0,88; 0,96), NNT = 25 (95% CI: 7; 52), p = 0,0002 (metaanaliza wykonana modelem *fixed*, p = 0,2064).

Tabela 33. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; pierwszy sezon, po podaniu pierwszej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach).

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki									
Jakiegokolwiek AE ¹	<i>Breiman 2009</i> ²	816*	672 (82,4%)	821*	675 (82,2%)	1,00 (0,96; 1,05) p=0,9425	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9425	<i>fixed</i> ; p=0,8654, I ² =0,0%	1,00 (0,98; 1,02) p=0,9144
	<i>Bracco 2009</i>	2127 ⁹	579* (27,2%)	527 ⁹	149* (28,2%)	0,96 (0,83; 1,12) p=0,6266	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6304		
	<i>Tam 2007</i>	961*	933 (97,1%)	616*	596 (96,8%)	1,00 (0,99; 1,02) p=0,7104	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,7103		
	<i>Vesikari 2006</i>	961*	933 (97,1%)	616*	596 (96,8%)	1,00 (0,99; 1,02) p=0,7104	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,7103		
Katar ³	<i>Belshe 1998</i>	1070	621* (58%)	532	250* (47%)	1,24 (1,11; 1,37) p<0,0001	0,11 (0,06; 0,16) NNH=10 (7; 18) p<0,0001	<i>random</i> ; p=0,0087, I ² =67,6%	1,12 (1,06; 1,18) NNH=14 (10; 27) p < 0,0001
	<i>Breiman 2009</i> ²	819*	573 (70,0%)	825*	517 (62,7%)	1,12 (1,04; 1,20) p=0,0018	0,07 (0,03; 0,12) NNH=14 (9; 37) p=0,0017		
	<i>Bracco 2009</i>	2127 ⁹	1512* (71,1%)	527 ⁹	363* (68,9%)	1,03 (0,97; 1,10) p=0,3304	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,3256		
	<i>Tam 2007</i>	1856*	1151 (62,0%)	1244*	647 (52,0%)	1,19 (1,12; 1,27) p<0,0001	0,10 (0,06; 0,14) NNH=10 (8; 16) p<0,0001		
	<i>Vesikari 2006</i>	1021*	840 (82,3%)	682*	514 (75,4%)	1,09 (1,04; 1,15) p=0,0008	0,07 (0,03; 0,11) NNH=15 (10; 35) p=0,0007		

FluENZ Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Gorączka ≥37,5°C ⁴	Vesikari 2006a	96*	77 (80,2%)	97*	73 (75,3%)	1,07 (0,92; 1,24) p=0,4092	0,05 (-0,07; 0,17) p=0,4076	<i>fixed</i> ; p=0,2905, I ² =19,5%	1,16 (1,07; 1,26) NNH=33 (22; 72) p=0,0004
	Belshe 1998	1070	161* (15%)	532	59* (11%)	1,36 (1,03; 1,79) p=0,0324	0,04 (0,01; 0,07) NNH=26 (14; 188) p=0,0234		
	Breiman 2009 ²	797*	181 (22,7%)	798*	178 (22,3%)	1,02 (0,85; 1,22) p=0,8467	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,8467		
	Bracco 2009	2127 ⁹	366* (17,2%)	527 ⁹	85* (16,1%)	1,07 (0,86; 1,32) p=0,5568	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,5489		
	Tam 2007	1770*	393 (22,2%)	1188*	209 (17,6%)	1,25 (1,08; 1,45) p=0,0037	0,04 (0,02; 0,07) NNH=23 (14; 66) p=0,0028		
	Vesikari 2006	919	294 (32,0%)	601*	167 (27,8%)	1,15 (0,98; 1,35) p=0,0837	0,04 (0,00; 0,09) p=0,0784		
Gorączka ≥38°C ^{4,5}	Breiman 2009 ²	789*	56 (7,1%)	800*	52 (6,5%)	1,09 (0,76; 1,57)* p=0,6362*	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6361	<i>fixed</i> ; p=0,8604, I ² =0,0%	1,08 (0,90; 1,29) p=0,3986
	Tam 2007	1776*	87 (4,9%)	1171	48 (4,1%)	1,20 (0,85; 1,69) p=0,3108	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,3011		
	Vesikari 2006	890*	65 (7,3%)	575*	42 (7,3%)	1,00 (0,69; 1,45) p=0,9994	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9994		
	Vesikari 2006a	84*	43 (51,2%)	86*	44 (51,2%)	1,00 (0,75; 1,34) p=0,9971	0,00 (-0,15; 0,15) p=0,9971		
Gorączka ≥40,0°C ^{4,6}	Breiman 2009 ²	818* ²	0 (0,0%)	800*	4 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,02) p=0,1363	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,0719	<i>fixed</i> ; p=0,1488,	0,74 (0,36; 1,54) p=0,4247

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Zmniejszona aktywność (apatia) ⁷	Tam 2007	1667*	5 (0,3%)	1000*	2 (0,2%)	1,50 (0,29; 7,72) p=0,6277	0,00 (0,00; 0,00) p=0,6077	I ² =43,9%	
	Vesikari 2006	889*	8 (0,9%)	500*	2 (0,4%)	2,25 (0,48; 10,55) p=0,3039	0,00 (0,00; 0,01) p=0,2387		
	Vesikari 2006a	75*	3 (4,0%)	77*	8 (10,4%)	0,39 (0,11; 1,40) p=0,1464	-0,06 (-0,15; 0,02) p=0,1235		
	Belshe 1998	1070	171* (16%)	532	64* (12%)	1,33 (1,02; 1,74) p=0,0376	0,04 (0,00; 0,07) NNH=26 (14; 238) p=0,0283		
	Breiman 2009 ²	816*	120 (14,7%)	827*	143 (17,3%)	0,85 (0,68; 1,06) p=0,1537	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,1526		
	Bracco 2009	2127 ⁹	389* (18,3%)	527 ⁹	90* (17,1%)	1,07 (0,87; 1,32) p=0,5196	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,5107	random; p=0,0599, I ² =55,8%	1,12 (0,97; 1,29) p=0,1292
Ból głowy ⁸	Tam 2007	1851*	248 (13,4%)	1243*	133 (10,7%)	1,25 (1,03; 1,53) p=0,0260	0,03 (0,00; 0,05) NNH=38 (20; 262) p=0,0224		
	Vesikari 2006	929*	224 (24,1%)	641*	132 (20,6%)	1,17 (0,97; 1,42) p=0,1038	0,04 (-0,01; 0,08) p=0,0979		
Ból gardła ⁸	Vesikari 2006	240*	36 (15,0%)	169*	15 (8,9%)	1,69 (0,96; 2,99) p=0,0708	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0540	fixed; p=0,8205, I ² =0,0%	1,65 (0,97; 2,80) p=0,0643
	Vesikari 2006a	89*	4 (4,5%)	94*	3 (3,2%)	1,41 (0,32; 6,12) p=0,6478	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,6473		
	Vesikari 2006	875*	98 (11,2%)	610*	72 (11,8%)	0,95 (0,71; 1,26) p=0,7193	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7205	fixed; p=0,8604,	0,94 (0,72; 1,23) p=0,6517

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Kaszel	<i>Vesikari 2006a</i>	92*	11 (12,0%)	96*	13 (13,5%)	0,88 (0,42; 1,87) p=0,7450	-0,02 (-0,11; 0,08) p=0,7444	I ² =0,0%	
	<i>Breiman 2009²</i>	818*	374 (45,7%)	825*	402 (48,7%)	0,94 (0,85; 1,04) p=0,2227	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,2221		
	<i>Bracco 2009</i>	2127 ⁹	1070* (50,3%)	527 ⁹	307* (58,3%)	0,86 (0,79; 0,94) p=0,0006	-0,08 (-0,13; -0,03) NNH=13 (8; 31) p=0,0010	<i>fixed;</i> p=0,2064, I ² =32,2%	0,92 (0,88; 0,96) NNT=25 (17; 52) p=0,0002
	<i>Tam 2007</i>	1848*	630 (34,1%)	1246*	481 (38,6%)	0,88 (0,80; 0,97) p=0,0099	-0,05 (-0,08; -0,01) NNH=23 (13; 96) p=0,0106		
	<i>Vesikari 2006</i>	964*	541 (56,1%)	656*	373 (56,9%)	0,99 (0,90; 1,08) p=0,7679	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7682		
	<i>Vesikari 2006a</i>	93*	47 (50,5%)	97*	49 (50,5%)	1,00 (0,76; 1,33) p=0,9976	0,00 (-0,14; 0,14) p=0,9976		
Dreszcze	<i>Vesikari 2006</i>	229*	16 (7,0%)	170*	19 (11,2%)	0,63 (0,33; 1,18) p=0,1469	-0,04 (-0,10; 0,02) p=0,1550	<i>fixed;</i> p=0,8793, I ² =0,0%	0,64 (0,36; 1,13) p=0,1214
	<i>Vesikari 2006a</i>	91*	4 (4,4%)	95*	6 (6,3%)	0,70 (0,20; 2,39) p=0,5642	-0,02 (-0,08; 0,05) p=0,5599		
Ból mięśni	<i>Vesikari 2006</i>	222*	22 (9,9%)	162*	12 (7,4%)	1,34 (0,68; 2,62) p=0,3971	0,03 (-0,03; 0,08) p=0,3838	<i>fixed;</i> p=0,4989, I ² =0,0%	1,23 (0,66; 2,29) p=0,5231
	<i>Vesikari 2006a</i>	87*	2 (2,3%)	91*	3 (3,3%)	0,70 (0,12; 4,07) p=0,6889	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,6858		
Drażliwość	<i>Breiman 2009²</i>	817*	228 (27,9%)	826*	233 (28,2%)	0,99 (0,85; 1,16) p=0,8919	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,8919	<i>fixed;</i> p=0,5287,	1,05 (0,98; 1,13) p=0,1490

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
	<i>Bracco 2009</i>	2127 ⁹	596* (28,0%)	527 ⁹	150* (28,5%)	0,98 (0,85; 1,15) p=0,8395	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,8402	I ² =0,0%	
	<i>Tam 2007</i>	1846*	445 (24,1%)	1244*	265 (21,3%)	1,13 (0,99; 1,29) p=0,0705	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0667		
	<i>Vesikari 2006</i>	925*	371 (40,1%)	635*	242 (38,1%)	1,05 (0,93; 1,19) p=0,4289	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,4265		
	<i>Vesikari 2006a</i>	94*	39 (41,5%)	95*	32 (33,7%)	1,23 (0,85; 1,78) p=0,2702	0,08 (-0,06; 0,22) p=0,2665		
	<i>Breiman 2009²</i>	819*	140 (17,1%)	826*	157 (19,0%)	0,90 (0,73; 1,11) p=0,3135	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3129		
Wymioty	<i>Bracco 2009</i>	2127 ⁹	362* (17,0%)	527 ⁹	73* (13,9%)	1,23 (0,97; 1,55) p=0,0828	0,03 (0,00; 0,07) p=0,0642	<i>fixed;</i> p=0,2467, I ² =26,2%	0,97 (0,88; 1,07) p=0,5445
	<i>Tam 2007</i>	1843*	282 (15,3%)	1240*	212 (17,1%)	0,89 (0,76; 1,05) p=0,1820	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,1863		
	<i>Vesikari 2006</i>	922*	153 (16,6%)	634*	109 (17,2%)	0,97 (0,77; 1,21) p=0,7566	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7573		
	<i>Vesikari 2006a</i>	95*	6 (6,3%)	95*	6 (6,3%)	1,00 (0,33; 2,99) p=1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p=1,0000		
Ból brzucha	<i>Belshe 1998</i>	1070	19 (1,8%*)	532	1 (0,2%*)	9,45 (1,27; 70,38)* p=0,0284*	0,02 (0,01; 0,02) NNH=63 (41; 140) p=0,0004	<i>random;</i> p=0,0308, I ² =78,5%	2,54 (0,30; 21,52) p=0,3918
	<i>Breiman 2009²</i>	817*	116 (14,2%)	826*	109 (13,2%)	1,08 (0,84; 1,37) p=0,5548	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5547		
Obniżenie	<i>Breiman 2009²</i>	817*	246 (30,1%)	825*	254 (30,8%)	0,98 (0,84; 1,13)	-0,01 (-0,05; 0,04)	<i>fixed;</i>	1,09 (1,01; 1,17)

FluENZ Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
apetytu						p=0,7654	p=0,7654	p=0,1351, I²=46,0%	NNH=44 (24; 299) p=0,0236
	<i>Bracco 2009</i>	2127 ⁹	587* (27,6%)	527 ⁹	134* (25,4%)	1,09 (0,92; 1,28) p=0,3205	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,3082		
	<i>Tam 2007</i>	1851*	448 (24,2%)	1244*	245 (19,7%)	1,23 (1,07; 1,41) p=0,0035	0,05 (0,02; 0,07) NNH=23 (14; 65) p=0,0027		
	<i>Vesikari 2006</i>	950*	358 (37,7%)	643*	234 (36,4%)	1,04 (0,91; 1,18) p=0,6013	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,6000		
	<i>Breiman 2009</i> ²	817*	174 (21,3%)	824*	178 (21,6%)	0,99 (0,82; 1,19) p=0,8806	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,8806		
	<i>Bracco 2009</i>	2127 ⁹	423* (19,9%)	527 ⁹	114* (21,6%)	0,92 (0,77; 1,10) p=0,3692	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3810		
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	<i>Tam 2007</i>	1854*	395 (21,3%)	1239*	228 (18,4%)	1,16 (1,00; 1,34) p=0,0497	0,03 (0,00; 0,06) NNH=35 (18; 1919) p=0,0460	<i>fixed;</i> p=0,2481, I ² =26,0%	1,06 (0,97; 1,15) p=0,2189
	<i>Vesikari 2006</i>	839*	224 (26,7%)	570*	134 (23,5%)	1,14 (0,94; 1,37) p=0,1794	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,1733		
	<i>Vesikari 2006a</i>	95*	13 (13,7%)	95*	16 (16,8%)	0,81 (0,41; 1,59) p=0,5462	-0,03 (-0,13; 0,07) p=0,5447		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w badaniu *Tam 2007* i *Vesikari 2006* jakiegokolwiek AEs nie uwzględnia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych;

2 w badaniu *Breiman 2009* pacjenci z obu grup otrzymali podawaną doustnie szczepionkę OPV;

3 w badaniach *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Vesikari 2006a*: wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa; w badaniach *Tam 2007* i *Vesikari 2006*: katar lub wydzielina z nosa;

4 w badaniu *Belshe 1998* gorączkę zdefiniowano jako temperaturę w pachwinie powyżej 37,6°C (99,6°F), temperaturę w ustach powyżej 37,7°C (100,0°F) lub temperaturę w odbycie powyżej 38,1°C (100,6°F); w badaniu *Breiman 2009* temperatura była mierzona w pachwinie; w badaniach *Tam 2007* i *Vesikari 2006* podano, że temperatura była mierzona w pachwinach (równoważne punkty odcięcia gorączki były stosowane dla temperatur uzyskanych doustnie lub doodbytniczo); w badaniu *Bracco 2009* nie zdefiniowano gorączki ani sposobu jej pomiaru;

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

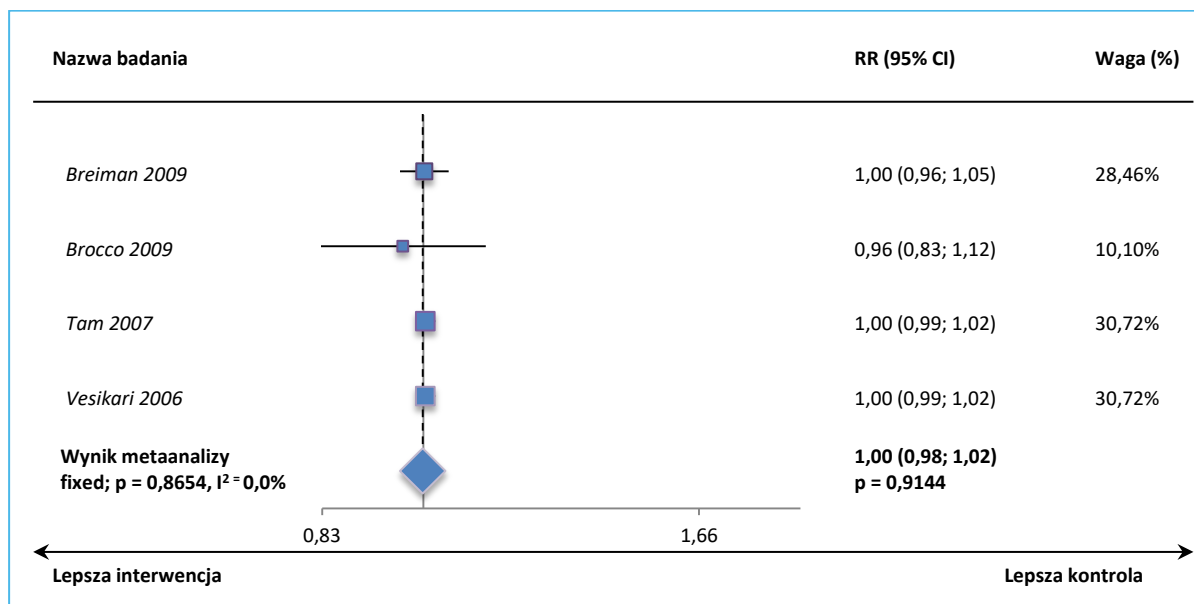
we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- 5 w badaniu *Breiman 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* $\geq 38,6$ °C; w badaniu *Vesikari 2006a* ≥ 38 °C; nieuwzględnienie w metaanalizie danych z próby *Vesikari 2006a* nie wpływa istotnie na kierunek efektu, RR = 1,10 (95% CI: 0,89; 1,35), p = 0,3697 (metaanaliza wykonana za pomocą modelu *fixed*, p = 0,7888, $I^2 = 0,0\%$);
- 6 w badaniu *Vesikari 2006a* przyjęto punkt odcięcia $\geq 39,1$ °C; nieuwzględnienie w metaanalizie danych z tej próby nie wpływa na istotność wyniku, RR = 1,04 (95% CI: 0,42; 2,58), p = 0,9320 (metaanaliza wykonana za pomocą modelu *fixed*, p = 0,1784, $I^2 = 42,0\%$);
- 7 nie uwzględniono danych z badania *Vesikari 2006a*, gdzie AEs definiowano jako ospałość (*lethargy*); wg słownika Meddra nie są to AEs równoważne;
- 8 w badaniu *Vesikari 2006* podano, że nie wszystkie dzieci były w stanie zwerbalizować oceniany objaw;
- 9 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*.

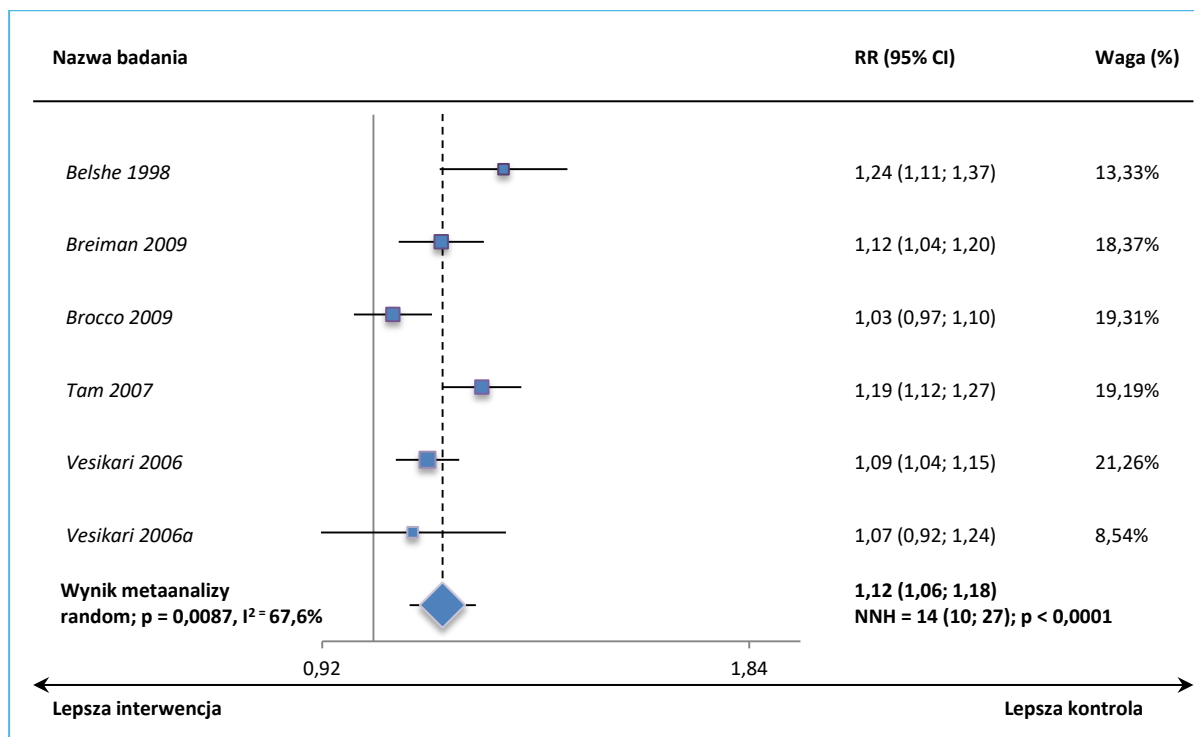
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 40. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



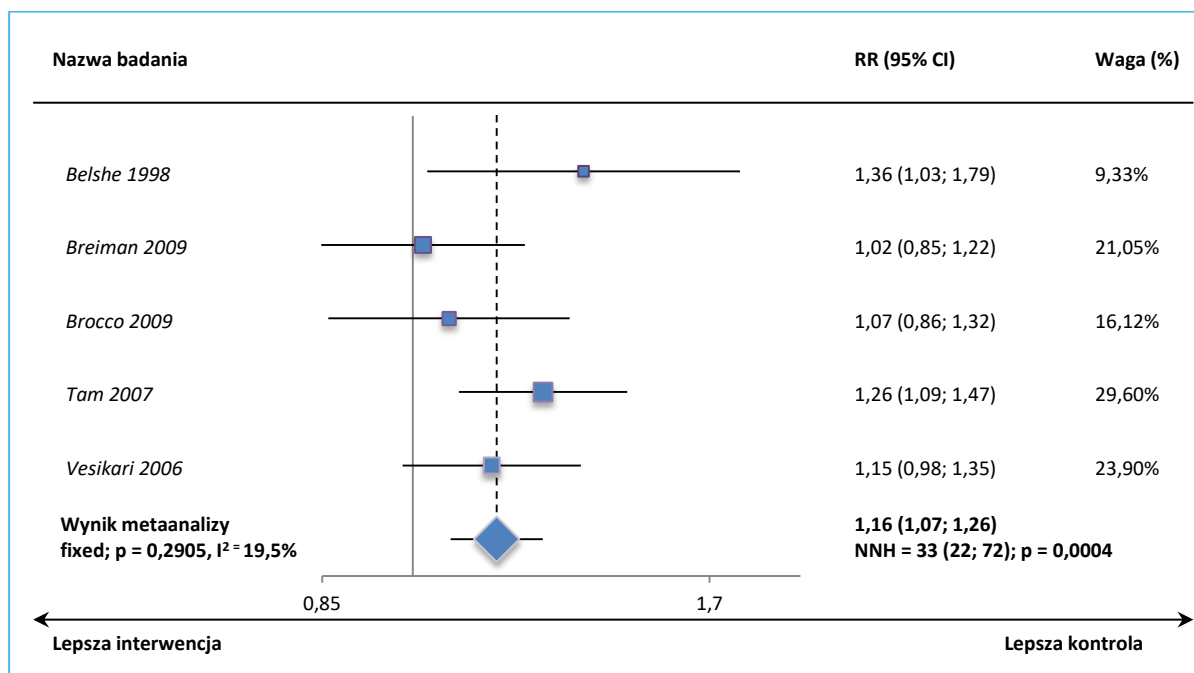
Wykres 41. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



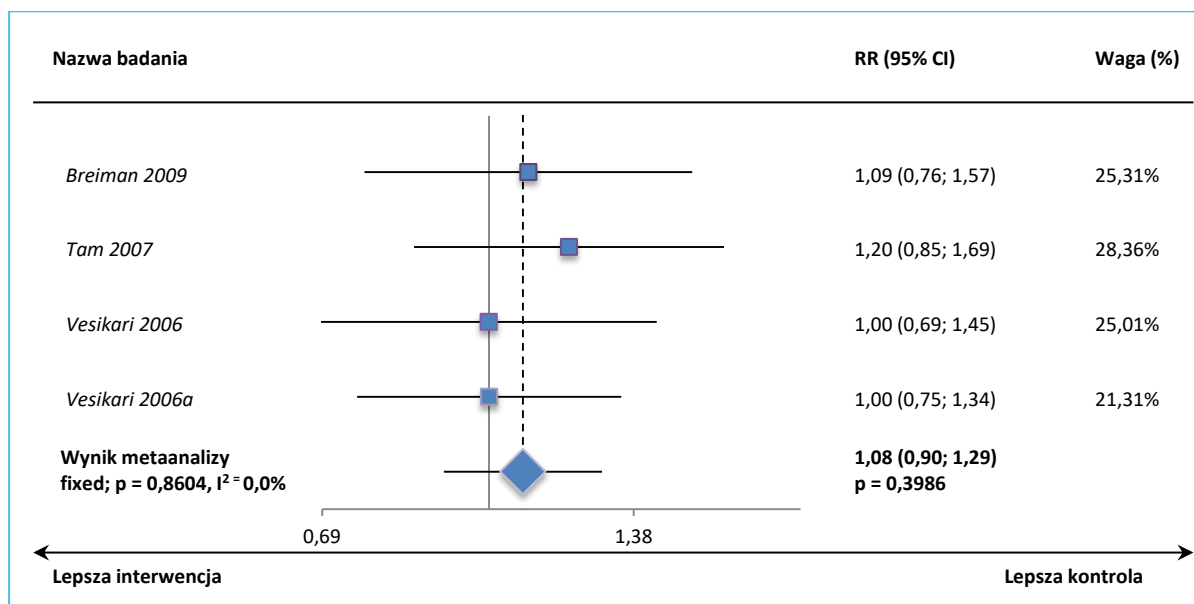
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 42. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



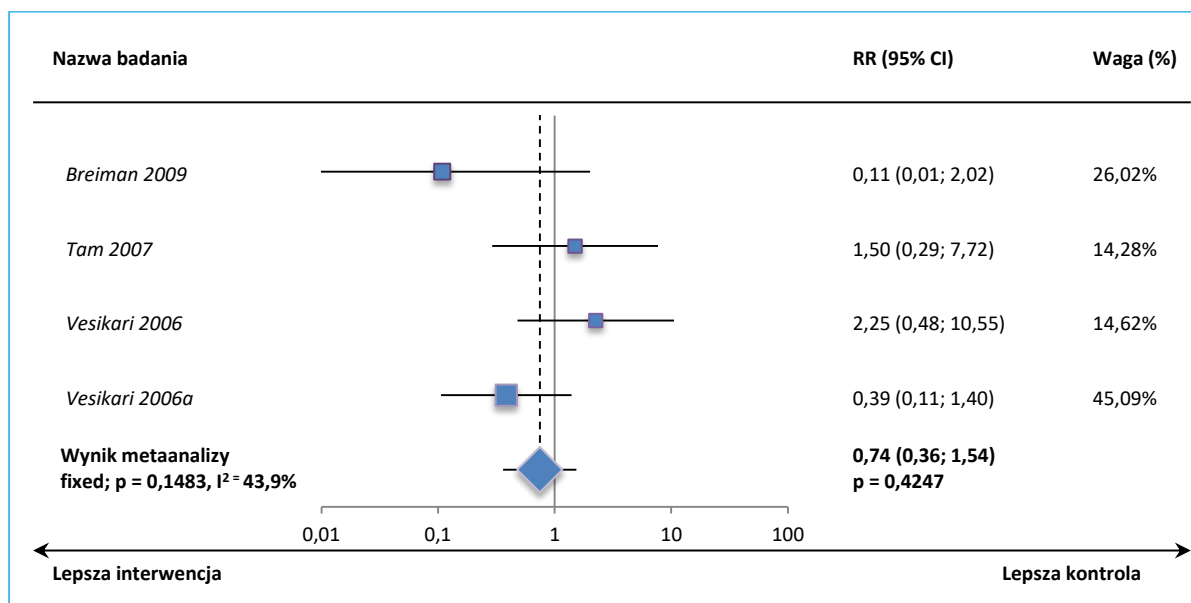
Wykres 43. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



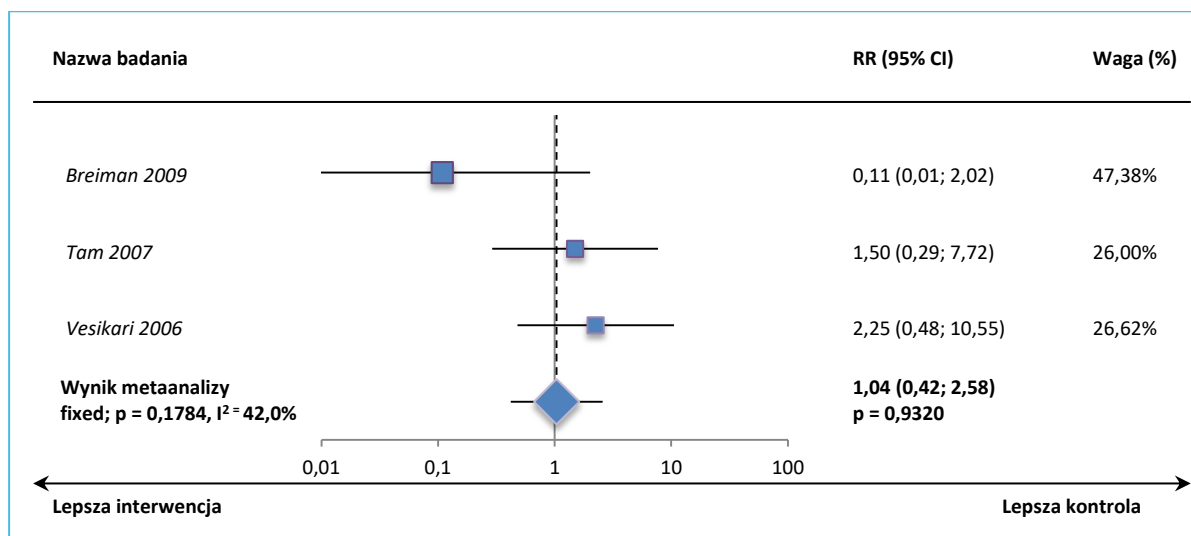
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 44. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 40,0^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



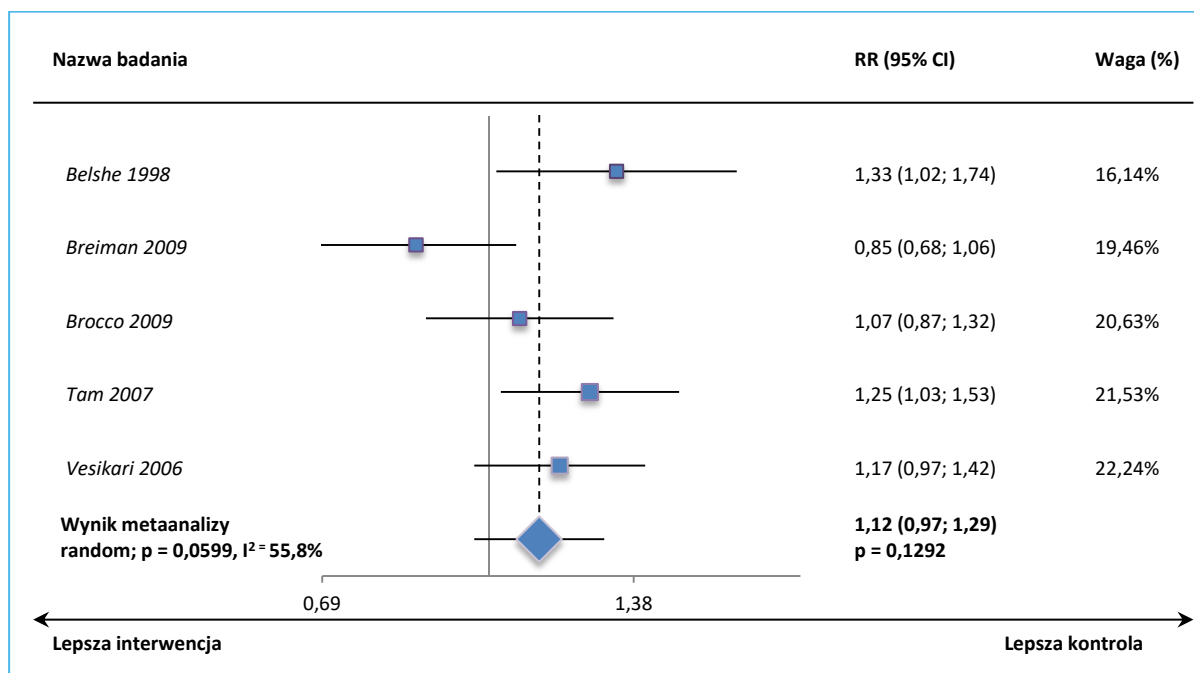
Wykres 45. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 40,0^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



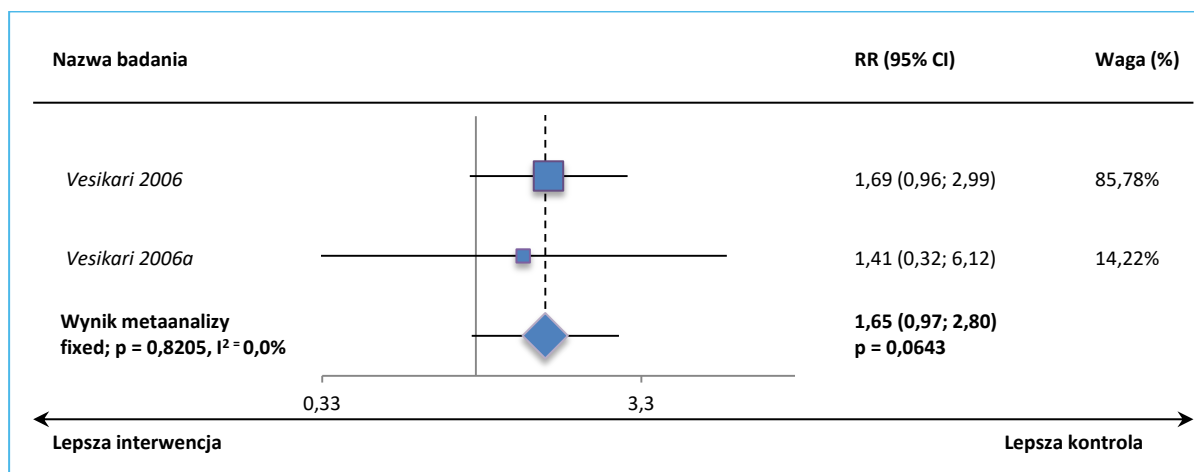
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 46. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia aktywności (apatii) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



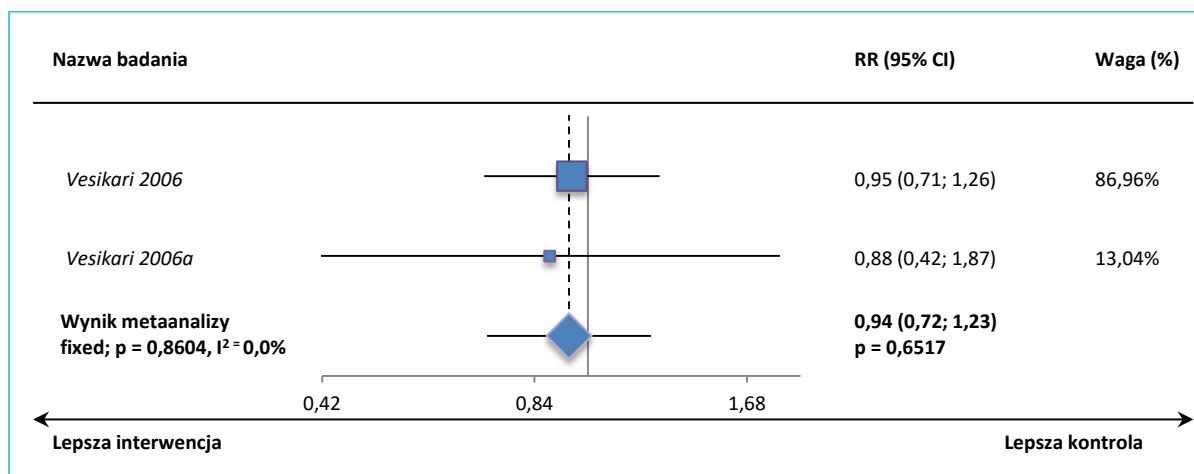
Wykres 47. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu głowy w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



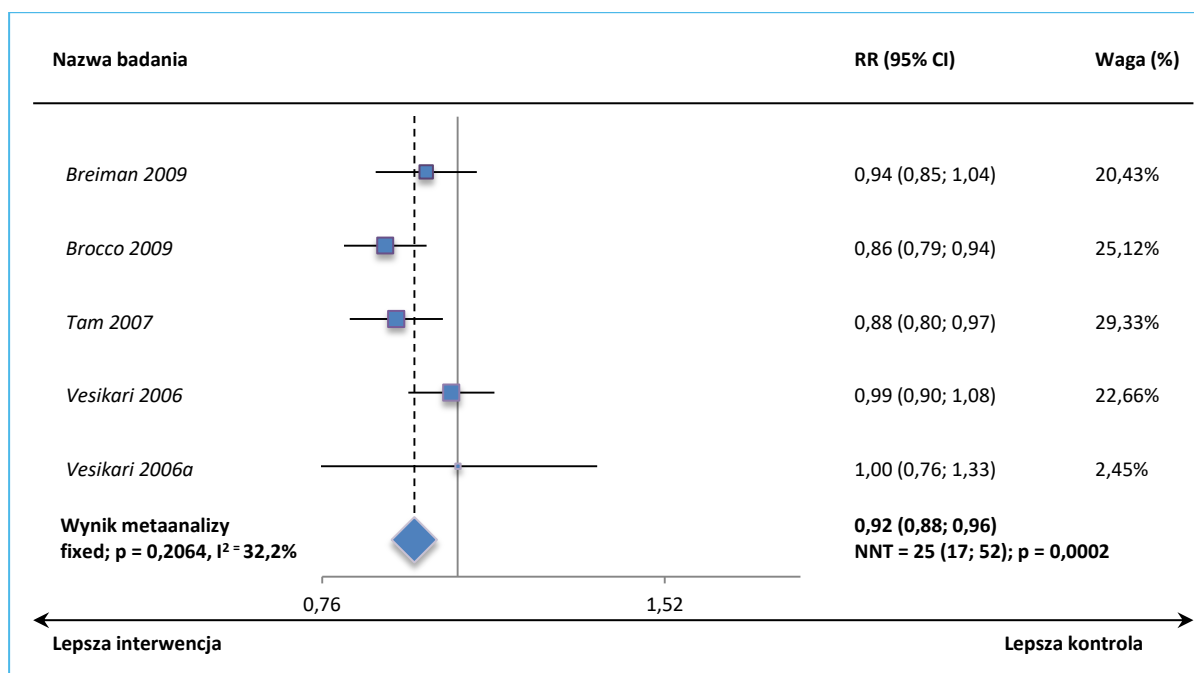
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 48. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu gardła w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



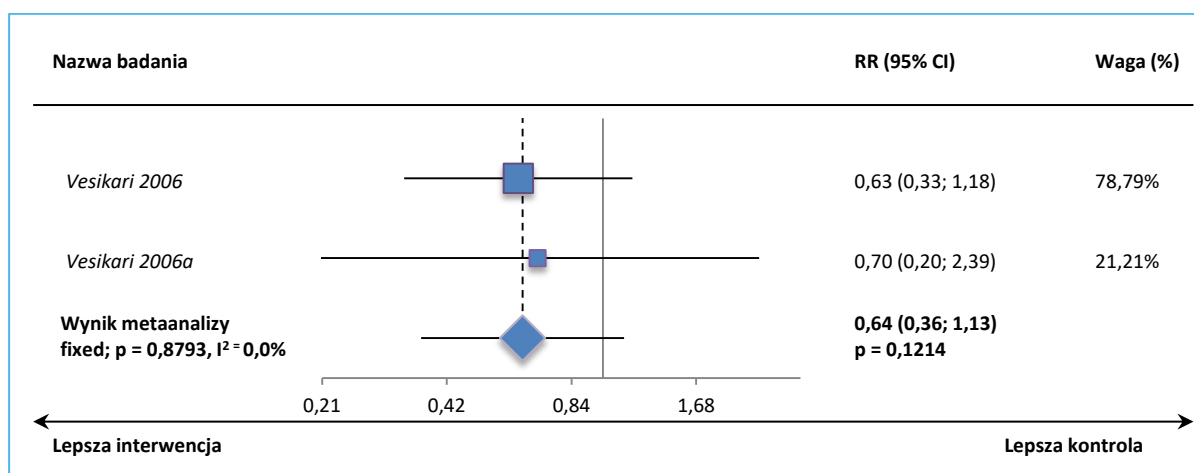
Wykres 49. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Brocco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



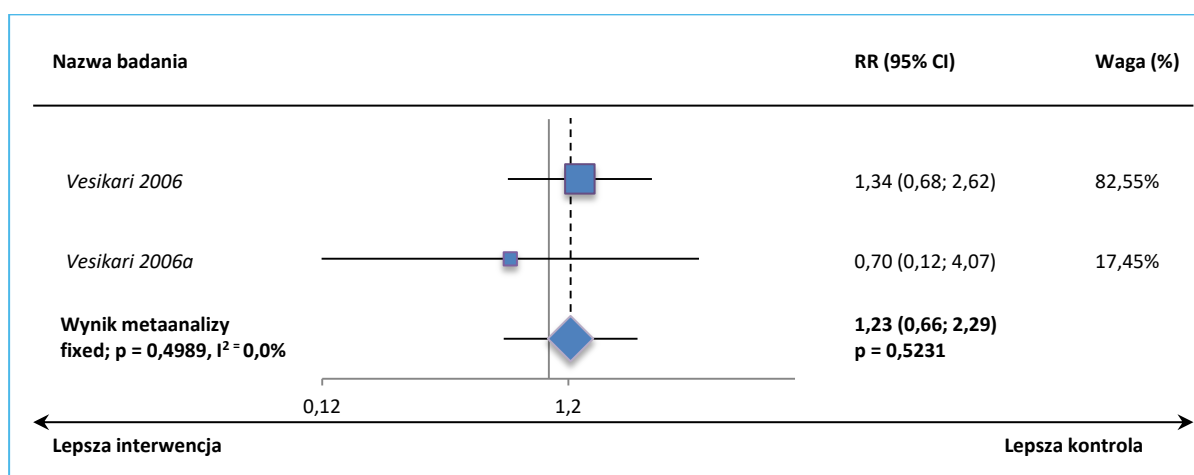
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 50. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia dreszczy w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



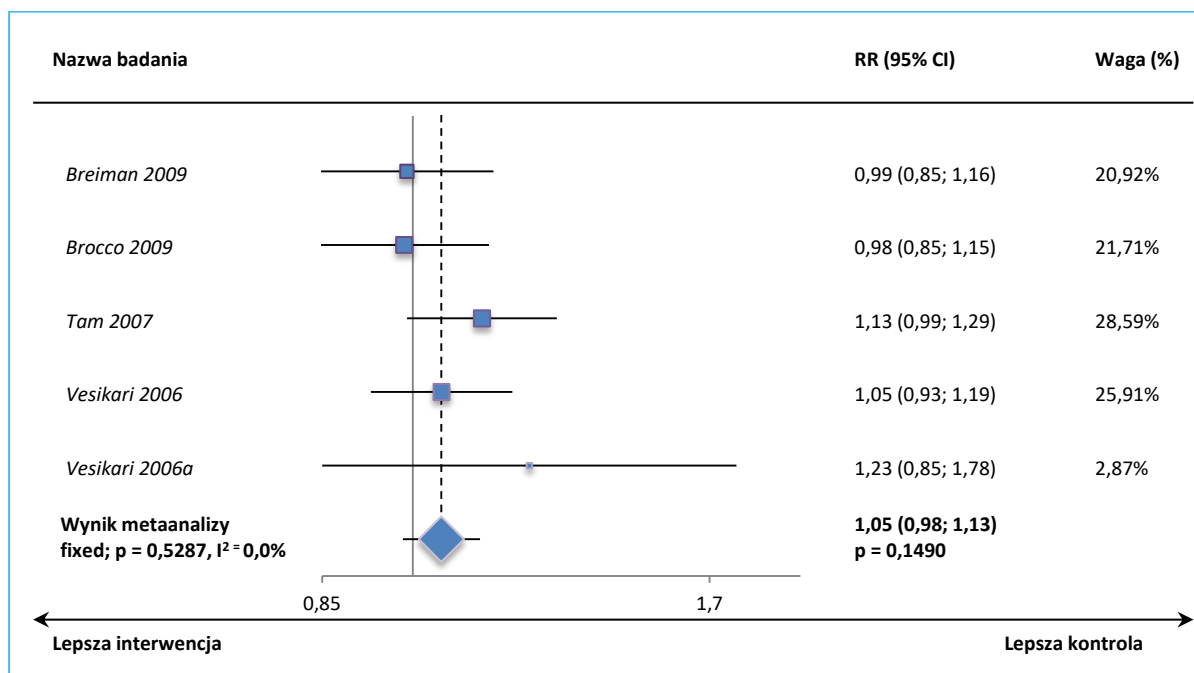
Wykres 51. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu mięśni w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



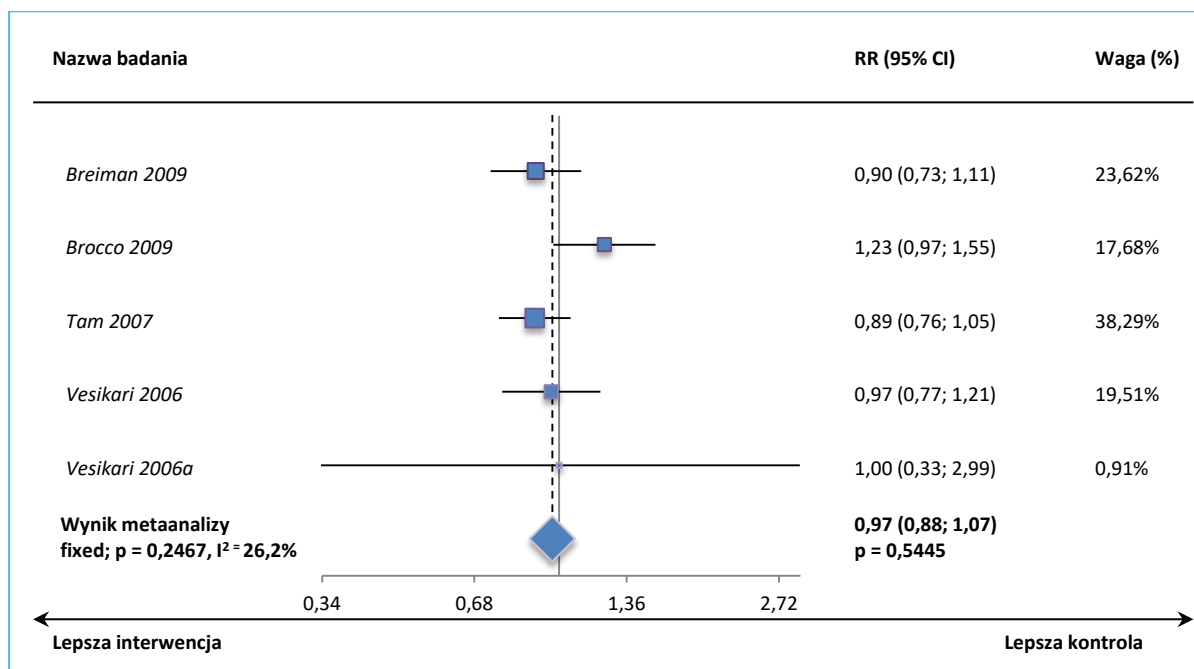
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 52. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



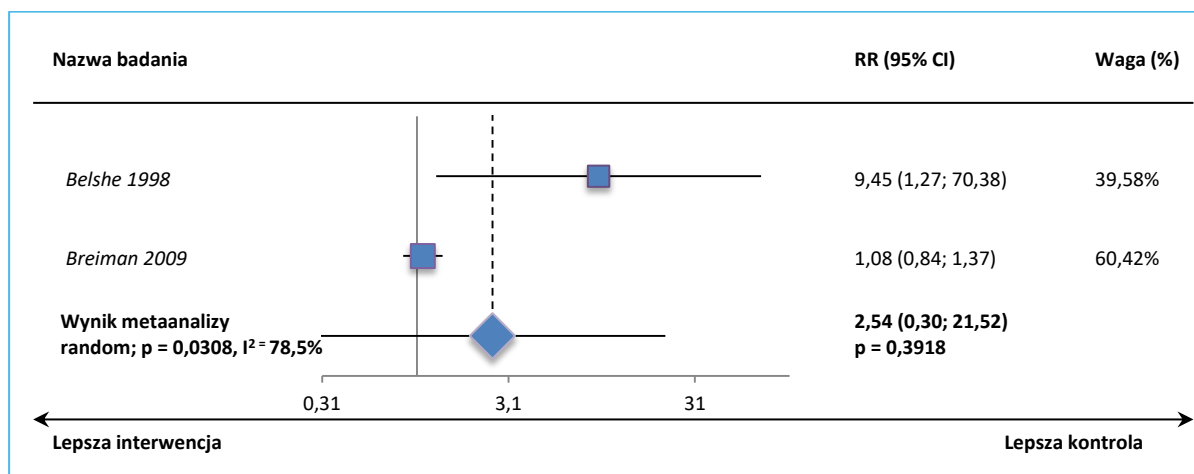
Wykres 53. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



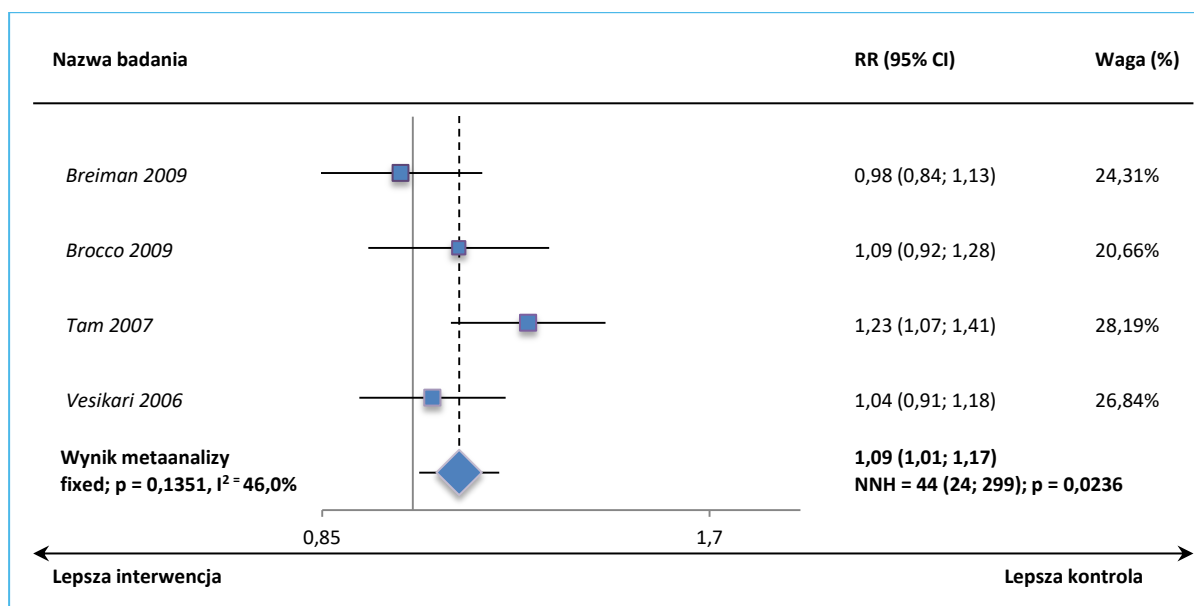
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 54. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu brzucha w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Belshe 1998, Breiman 2009*).



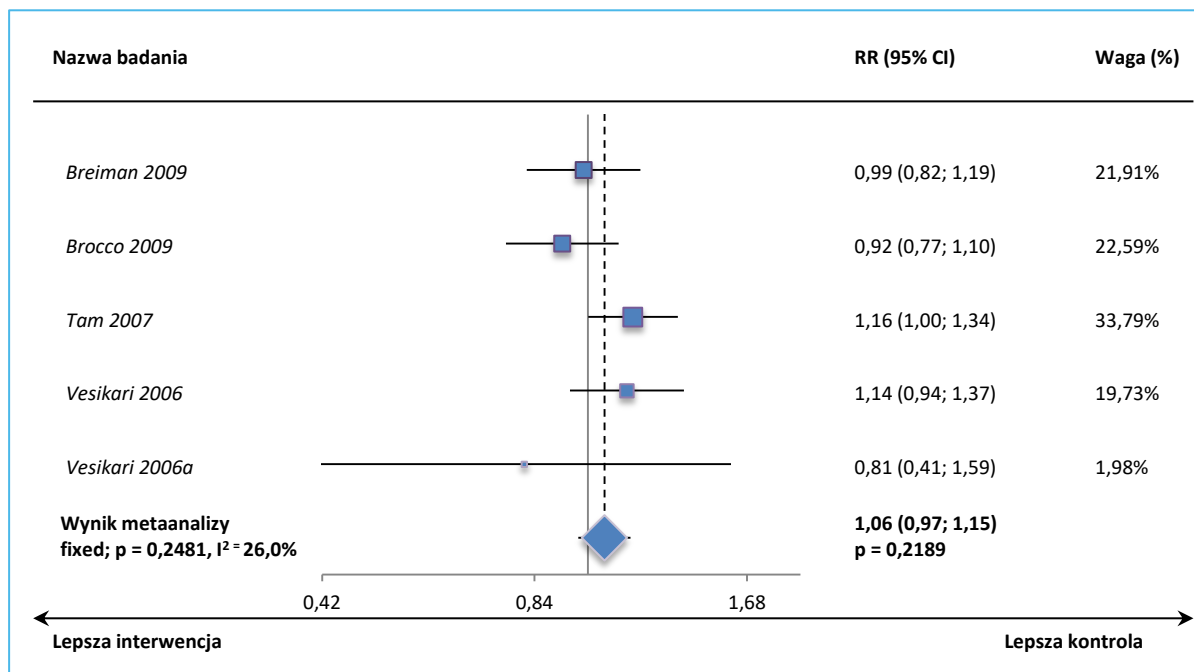
Wykres 55. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Belshe 1998, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 56. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności zastosowania leków przeciwgorączkowych w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



Pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki

Podobnie jak po podaniu pierwszej z dawek w grupie TLAIV vs PBO istotnie częściej występował katar, RR = 1,05 (95% CI: 1,01; 1,09), NNH = 34 (95% CI: 20; 117), $p = 0,0061$ (metaanaliza na podstawie danych z badań *Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*; model *fixed*, $p = 0,7302$). W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych różnice nie były istotne statystycznie.

Tabela 34. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach).

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki									
Jakiegokolwiek AE ¹	<i>Breiman 2009</i> ²	744*	571 (76,7%)	765*	564 (73,7%)	1,04 (0,98; 1,10) p=0,1740	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,1736	<i>random;</i> p=0,0187, I ² =69,9%	1,03 (0,98; 1,09) p=0,2172
	<i>Bracco 2009</i>	964 ⁶	265* (27,5%)	1447 ⁶	386* (26,7%)	1,03 (0,90; 1,18) p=0,6590	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6599		
	<i>Tam 2007</i>	1622*	1030 (63,5%)	1110*	657 (59,2%)	1,07 (1,01; 1,14) p=0,0243	0,04 (0,01; 0,08) NNH=24 (13; 170) p=0,0231		
	<i>Vesikari 2006</i>	800*	764 (95,5%)	529*	504 (95,3%)	1,00 (0,98; 1,03) p=0,8480	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,8480		
SAEs	<i>Belshe 1998</i>	1070	4 (0,4%*)	532	1 (0,2%*)	1,99 (0,22; 17,75) p=0,5381	0,00 (0,00; 0,01) p=0,4826	<i>fixed;</i> p=0,4998, I ² =0,0%	0,97 (0,59; 1,58) p=0,8877
	<i>Bracco 2009</i>	1067 ⁶	41* (3,8%)	526 ⁶	22* (4,1%)	0,92 (0,55; 1,53) p=0,7433	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,7467		
Katar ³	<i>Breiman 2009</i> ²	753*	452 (60,0%)	769*	444 (57,7%)	1,04 (0,96; 1,13) p=0,3642	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,3640	<i>fixed;</i> p=0,7302, I ² =0,0%	1,05 (1,01; 1,09) NNH=34 (20; 117) p=0,0061
	<i>Bracco 2009</i>	964 ⁶	619* (64,2%)	1447 ⁶	894* (61,8%)	1,04 (0,98; 1,11) p=0,2241	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,2255		
	<i>Tam 2007</i>	1661*	827 (49,8%)	1118*	510 (45,6%)	1,09 (1,01; 1,18) p=0,0324	0,04 (0,00; 0,08) NNH=24 (13; 257) p=0,0306		
	<i>Vesikari 2006</i>	905*	659 (72,8%)	608*	428 (70,4%)	1,03 (0,97; 1,10)	0,02 (-0,02; 0,07)		

FluENZ Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
						p=0,3085	p=0,3065		
Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ⁴	<i>Bracco 2009</i>	964 ⁶	189* (19,6%)	1447 ⁶	242* (16,7%)	1,17 (0,99; 1,39) p=0,0700	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0738	<i>fixed</i> ; p=0,3127, I ² =15,8%	1,03 (0,94; 1,12) p=0,5703
	<i>Breiman 2009</i> ²	730*	143 (19,6%)	752*	155 (20,6%)	0,95 (0,78; 1,16) p=0,6235	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6233		
	<i>Tam 2007</i>	1586*	241 (15,2%)	1093*	164 (15,0%)	1,01 (0,84; 1,22) p=0,8922	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,8921		
	<i>Vesikari 2006</i>	824*	257 (31,2%)	554*	180 (32,5%)	0,96 (0,82; 1,12) p=0,6101	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,6114		
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^{4,5}	<i>Breiman 2009</i> ²	724*	55 (7,6%)	755*	40 (5,3%)	1,43 (0,97; 2,13) p=0,0732	0,02 (0,00; 0,05) p=0,0721	<i>fixed</i> ; p=0,3758, I ² =0,0%	1,13 (0,92; 1,39) p=0,2376
	<i>Tam 2007</i>	1600*	64 (4,0%)	1079*	41 (3,8%)	1,05 (0,72; 1,55) p=0,7935	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,7924		
	<i>Vesikari 2006</i>	809*	89 (11,0%)	537*	58 (10,8%)	1,02 (0,75; 1,39) p=0,9081	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,9079		
Gorączka $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ⁴	<i>Breiman 2009</i> ²	753* ³	1 (0,1%)	769* ³	4 (0,5%)	0,26 (0,03; 2,28) p=0,2215	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,1837	<i>fixed</i> ; p=0,6500, I ² =0,0%	0,62 (0,26; 1,49) p=0,2863
	<i>Tam 2007</i>	1667*	5 (0,3%)	1000*	4 (0,4%)	0,75 (0,20; 2,79) p=0,6673	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,6772		
	<i>Vesikari 2006</i>	800*	4 (0,5%)	500*	3 (0,6%)	0,83 (0,19; 3,71) p=0,8108	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8144		
Kaszel	<i>Breiman 2009</i> ²	752*	319 (42,4%)	769*	333 (43,3%)	0,98 (0,87; 1,10) p=0,7280	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7280	<i>fixed</i> ; p=0,9080,	1,00 (0,95; 1,05) p=0,9941

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy		
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*	
Drażliwość	<i>Bracco 2009</i>	964 ⁶	475* (49,3%)	1447 ⁶	725* (50,1%)	0,98 (0,91; 1,07) p=0,6902	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6897	<i>I</i> ² =0,0%	<i>fixed</i> ; p=0,5609, <i>I</i> ² =0,0%	1,02 (0,94; 1,11) p=0,6644
	<i>Tam 2007</i>	1656*	568 (34,3%)	1116*	374 (33,5%)	1,02 (0,92; 1,14) p=0,6683	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6676			
	<i>Vesikari 2006</i>	878*	498 (56,7%)	597*	334 (55,9%)	1,01 (0,93; 1,11) p=0,7691	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,7688			
	<i>Breiman 2009</i> ²	753*	137 (18,2%)	766*	154 (20,1%)	0,90 (0,74; 1,11) p=0,3445	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3438			
	<i>Bracco 2009</i>	964 ⁶	215* (22,3%)	1447 ⁶	297* (20,5%)	1,09 (0,93; 1,27) p=0,2949	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,2986			
	<i>Tam 2007</i>	1656*	260 (15,7%)	1113*	167 (15,0%)	1,05 (0,87; 1,25) p=0,6194	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6178			
	<i>Vesikari 2006</i>	844*	266 (31,5%)	565*	178 (31,5%)	1,00 (0,85; 1,17) p=0,9962	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9962			
	<i>Breiman 2009</i> ²	754*	101 (13,4%)	767*	99 (12,9%)	1,04 (0,80; 1,34) p=0,7784	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,7784			
Wymioty	<i>Bracco 2009</i>	964 ⁶	141* (14,6%)	1447 ⁶	213* (14,7%)	0,99 (0,82; 1,21) p=0,9493	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9493	<i>fixed</i> ; p=0,9895, <i>I</i> ² =0,0%	1,02 (0,91; 1,14) p=0,7938	
	<i>Tam 2007</i>	1653*	195 (11,8%)	1114*	127 (11,4%)	1,03 (0,84; 1,28) p=0,7499	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7491			
	<i>Vesikari 2006</i>	824*	112 (13,6%)	566*	77 (13,6%)	1,00 (0,76; 1,31) p=0,9949	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9949			
	<i>Breiman 2009</i> ²	752*	88 (11,7%)	422*	49 (11,6%)	1,01 (0,73; 1,40) p=0,9629	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9629			
Zmniejszona aktywność (apatia)	<i>Breiman 2009</i> ²	752*	88 (11,7%)	422*	49 (11,6%)	1,01 (0,73; 1,40) p=0,9629	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9629	<i>fixed</i> ; p=0,9646,	0,99 (0,88; 1,11) p=0,8050	

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Obniżenie apetytu	<i>Bracco 2009</i>	964 ⁶	125* (13,0%)	1447 ⁶	187* (12,9%)	1,00 (0,81; 1,24) p=0,9751	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9751	I ² =0,0%	
	<i>Tam 2007</i>	1663*	133 (8,0%)	1116*	96 (8,6%)	0,93 (0,72; 1,20) p=0,5698	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,5724		
	<i>Vesikari 2006</i>	821*	202 (24,6%)	569*	140 (24,6%)	1,00 (0,83; 1,21) p=0,9999	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9999		
	<i>Breiman 2009</i> ²	752*	182 (24,2%)	767*	168 (21,9%)	1,10 (0,92; 1,33) p=0,2878	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,2875		
	<i>Bracco 2009</i>	964 ⁶	242* (25,1%)	1447 ⁶	308* (21,3%)	1,18 (1,02; 1,37) p=0,0282	0,04 (0,00; 0,07) NNH=27 (14; 276) p=0,0303	<i>random;</i> p=0,0419, I ² =63,5%	1,03 (0,90; 1,18) p=0,6409
	<i>Tam 2007</i>	1657*	275 (16,6%)	1120*	214 (19,1%)	0,87 (0,74; 1,02) p=0,0878	-0,03 (-0,05; 0,00) p=0,0916		
	<i>Vesikari 2006</i>	869*	293 (33,7%)	582*	196 (33,7%)	1,00 (0,86; 1,16) p=0,9874	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9874		
	<i>Breiman 2009</i> ²	753*	125 (16,6%)	770*	144 (18,7%)	0,89 (0,71; 1,10) p=0,2829	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,2819		
	<i>Bracco 2009</i>	964 ⁶	176* (18,3%)	1447 ⁶	229* (15,8%)	1,15 (0,96; 1,38) p=0,1172	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1218	<i>fixed;</i> p=0,2393, I ² =28,8%	0,99 (0,90; 1,09) p=0,8448
	<i>Tam 2007</i>	1650*	231 (14,0%)	1116*	163 (14,6%)	0,96 (0,80; 1,15) p=0,6546	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6558		
<i>Vesikari 2006</i>	795*	213 (26,8%)	516*	147 (28,5%)	0,94 (0,79; 1,12) p=0,5006	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,5031			

1 w badaniu *Tam 2007* i *Vesikari 2006* jakiegokolwiek AEs nie uwzględnia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych;

2 w badaniu *Breiman 2009* pacjenci z obu grup otrzymali podawaną doustnie szczepionkę OPV;

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

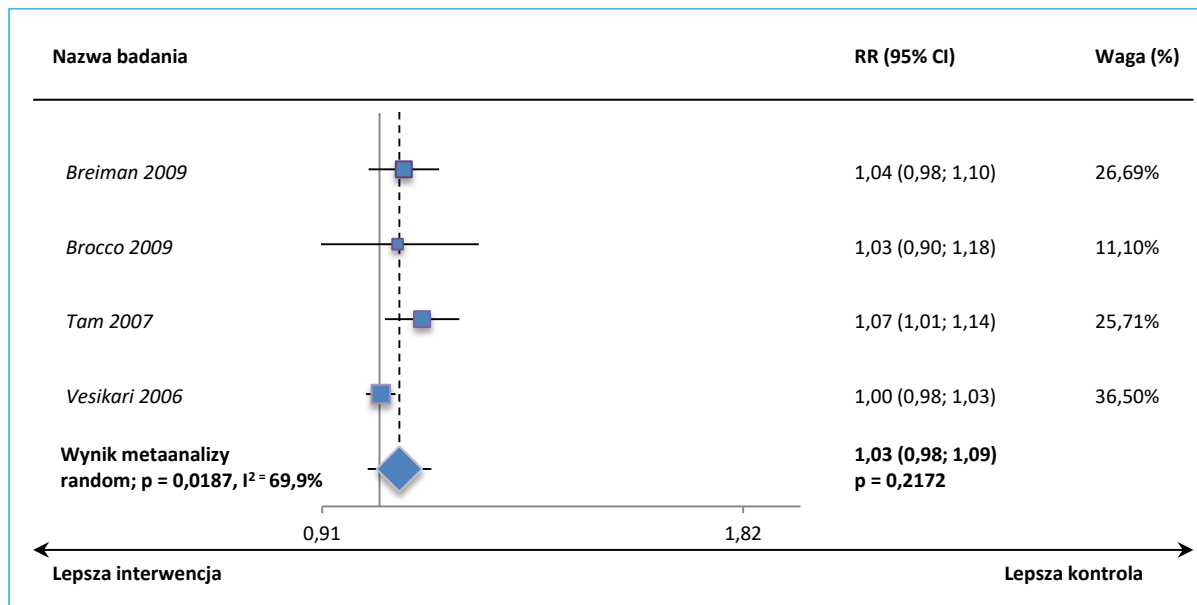
we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- 3 w badaniach *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Vesikari 2006a*: wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa; w badaniach *Tam 2007* i *Vesikari 2006*: katar lub wydzielina z nosa;
- 4 w badaniu *Belshe 1998* gorączkę zdefiniowano jako temperaturę w pachwinie powyżej 37,6°C (99,6°F), temperaturę w ustach powyżej 37,7°C (100,0°F) lub temperaturę w odbycie powyżej 38,1°C (100,6°F); w badaniu *Breiman 2009* temperatura była mierzona w pachwinie; w badaniach *Tam 2007* i *Vesikari 2006* podano, że temperatura była mierzona w pachwinach (równoważne punkty odcięcia gorączki były stosowane dla temperatur uzyskanych doustnie lub doodbytniczo); w badaniu *Bracco 2009* nie zdefiniowano gorączki ani sposobu jej pomiaru
- 5 w badaniu *Breiman 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* $\geq 38,6$ °C; w badaniu *Vesikari 2006a* ≥ 38 °C;
- 6 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*.

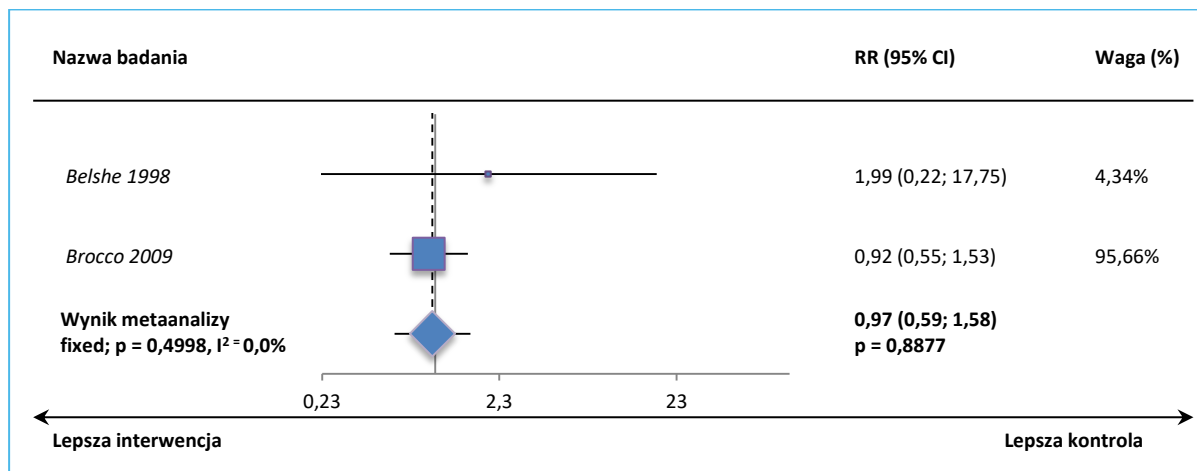
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 57. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Brocco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



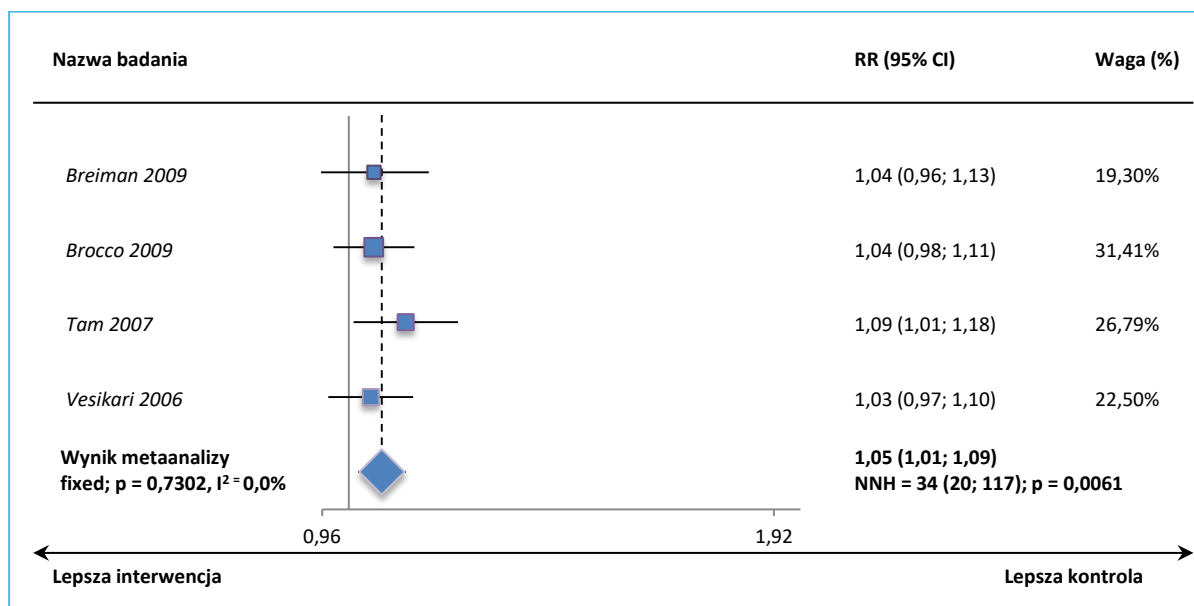
Wykres 58. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia SAEs w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Belshe 1998, Brocco 2009*).



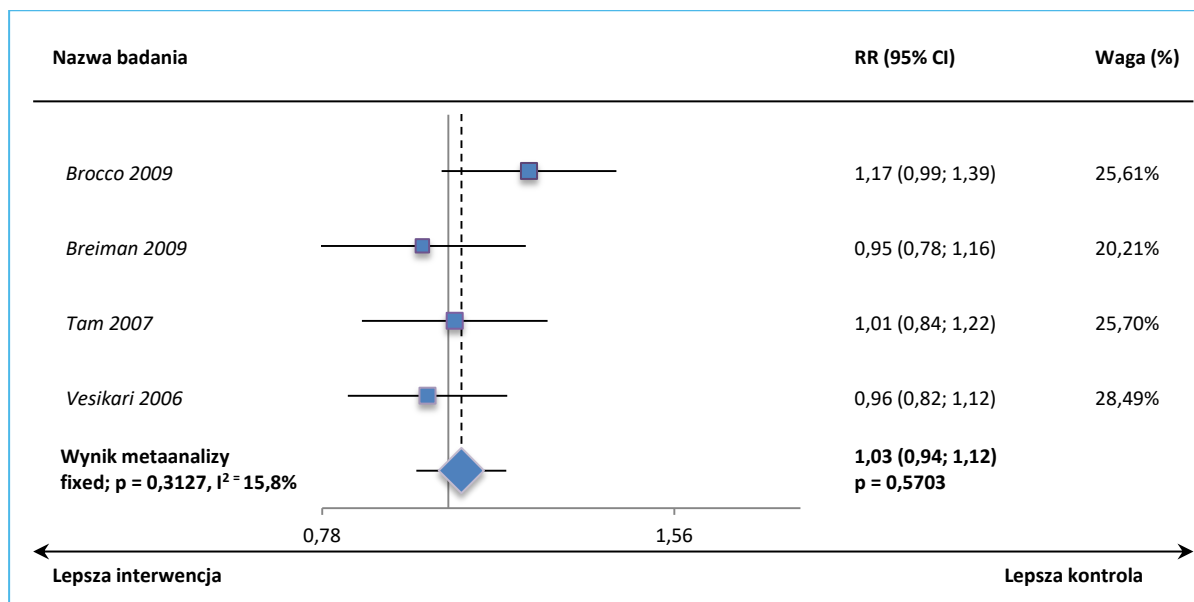
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 59. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



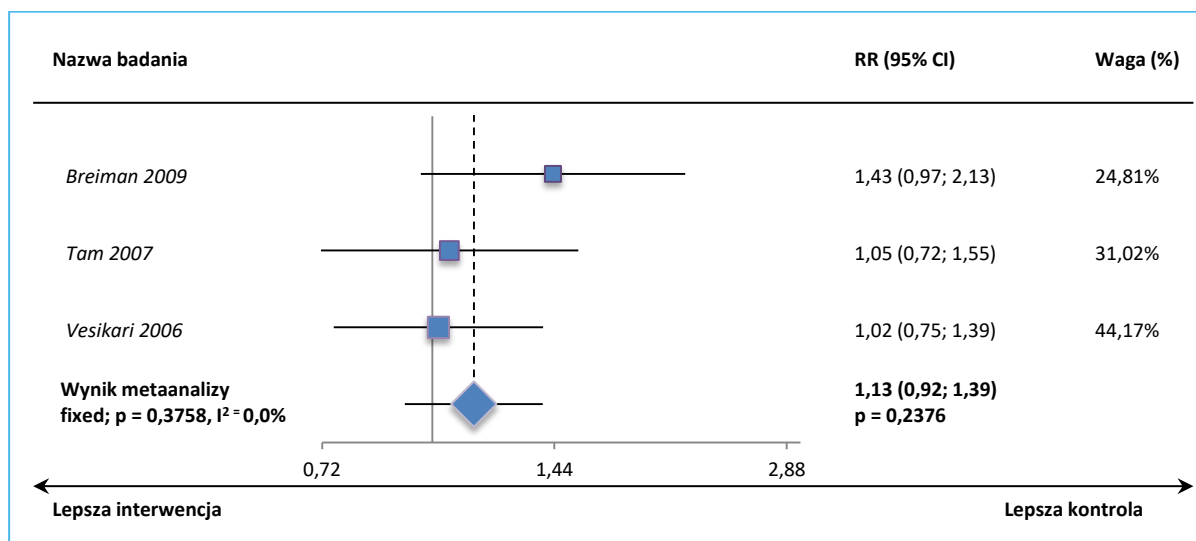
Wykres 60. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 37,5^\circ\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



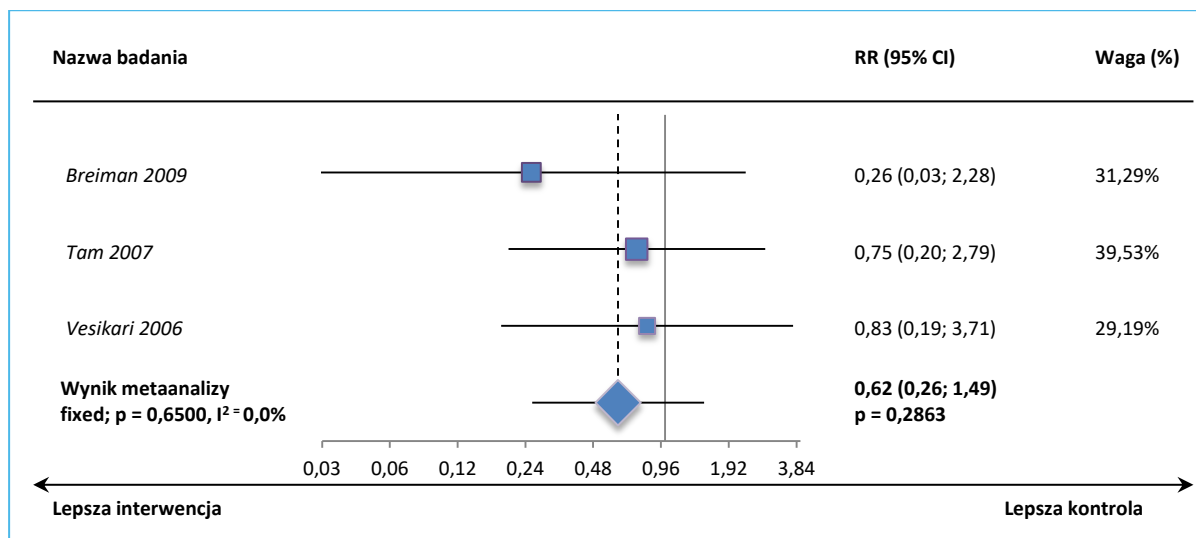
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 61. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 38,6^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



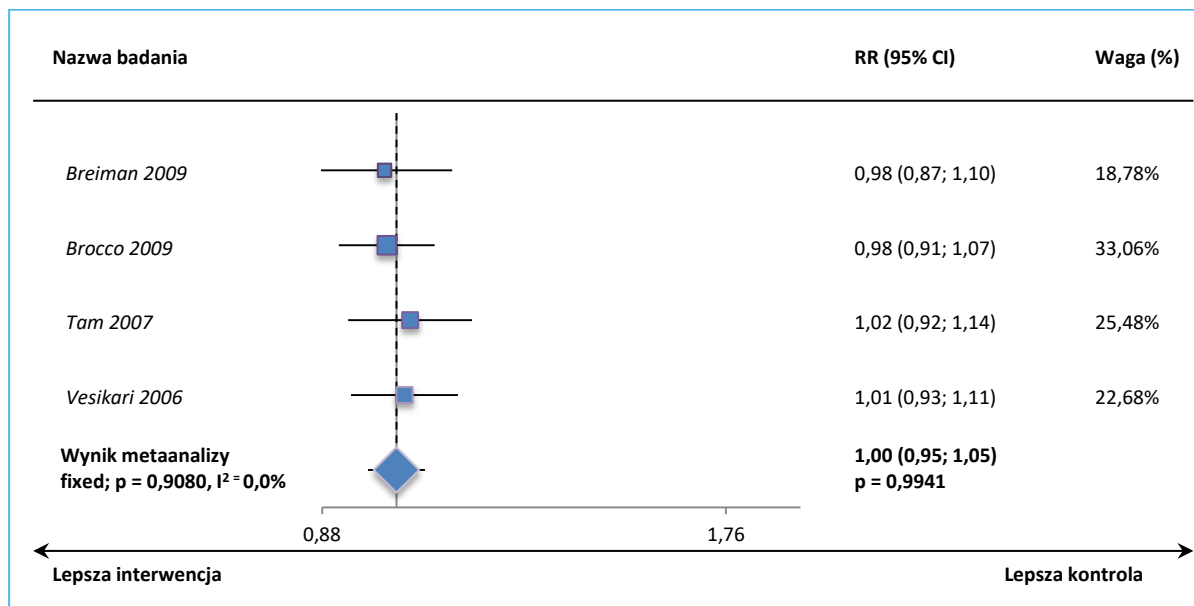
Wykres 62. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 40,0^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



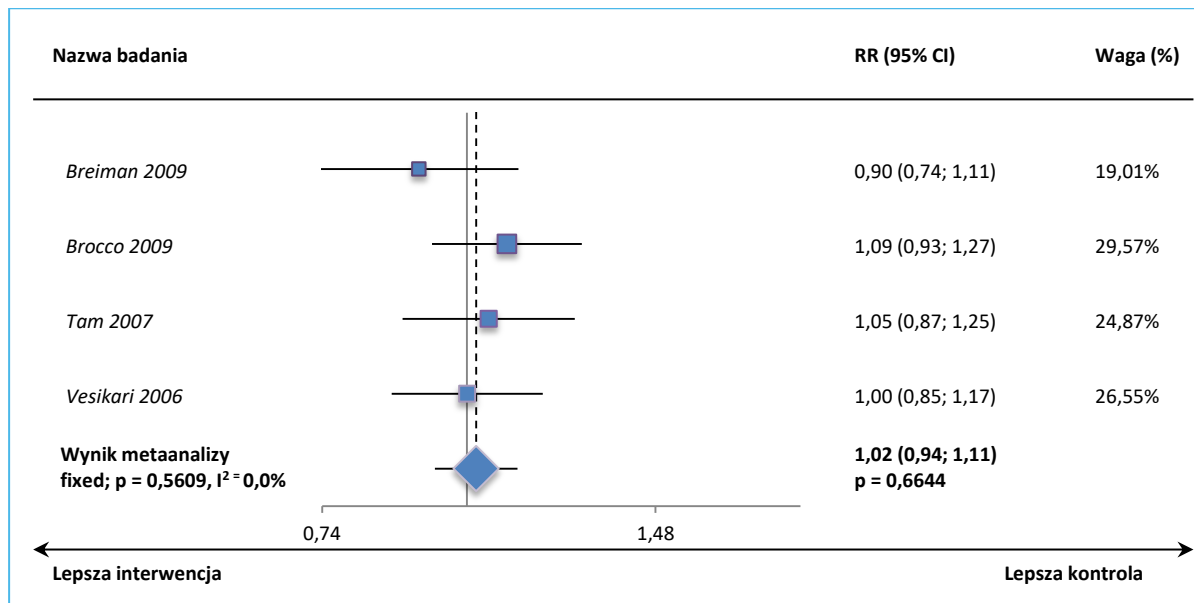
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 63. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



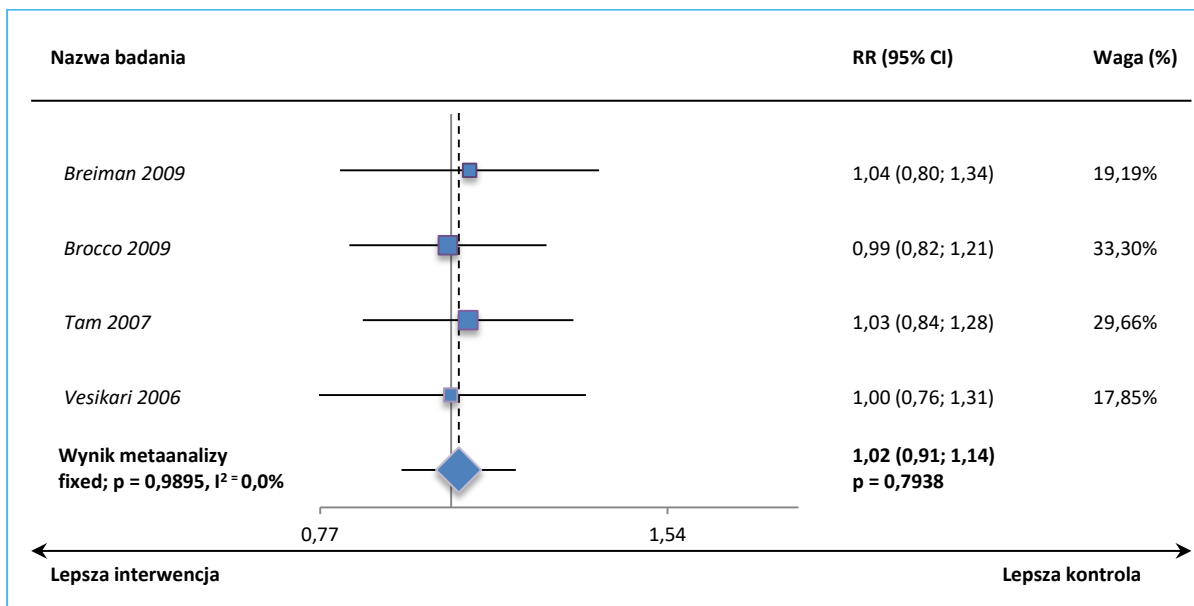
Wykres 64. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



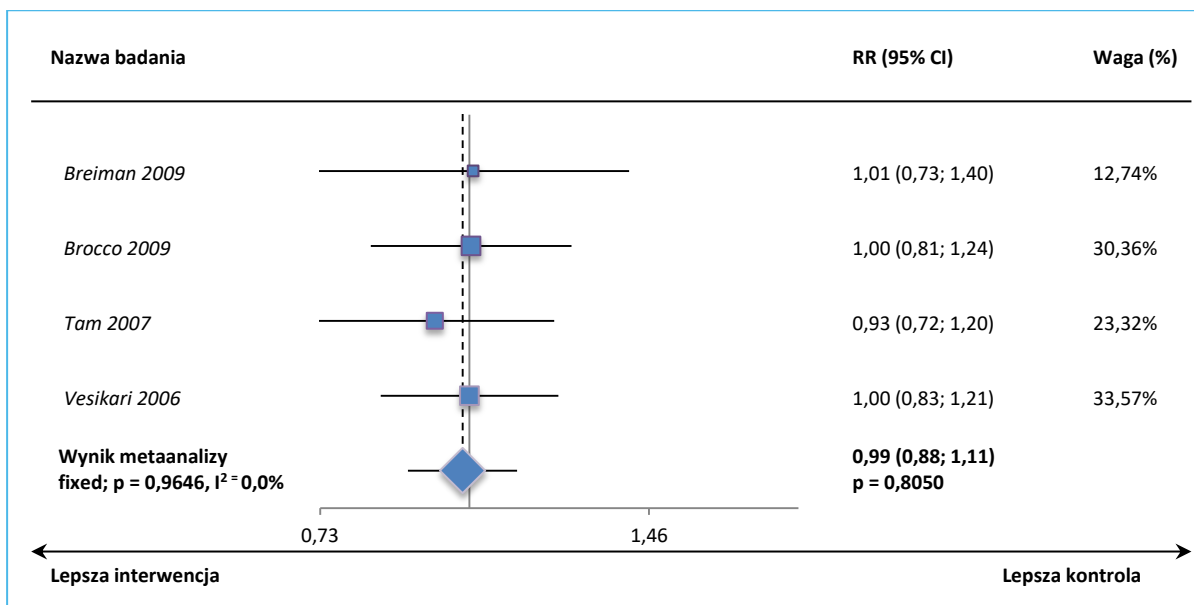
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 65. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



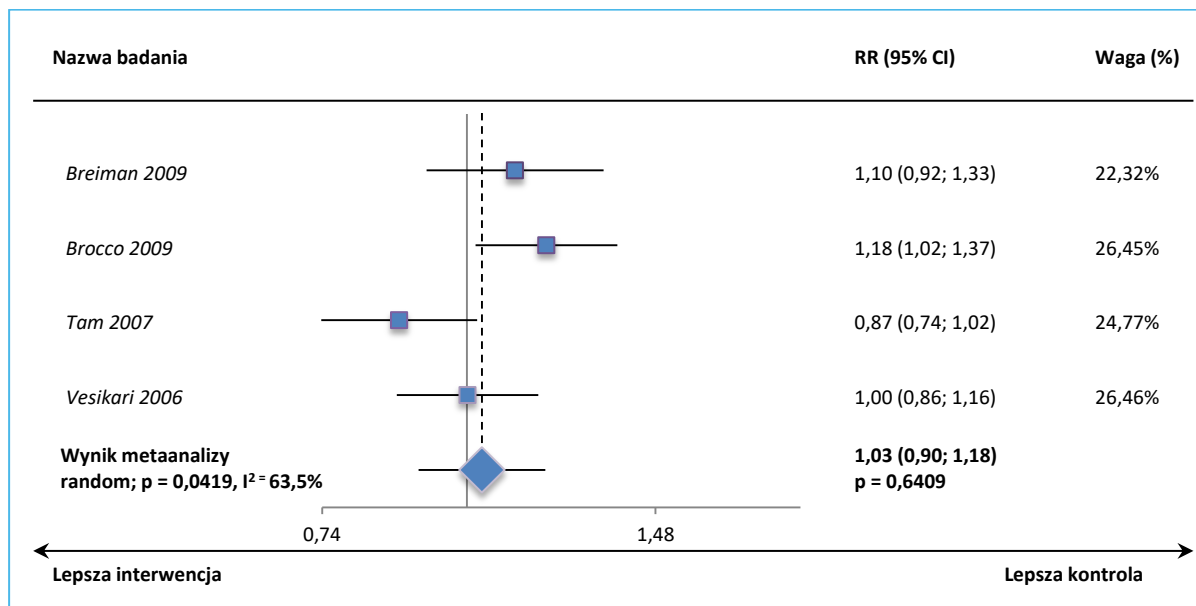
Wykres 66. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszonej aktywności (apatii) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



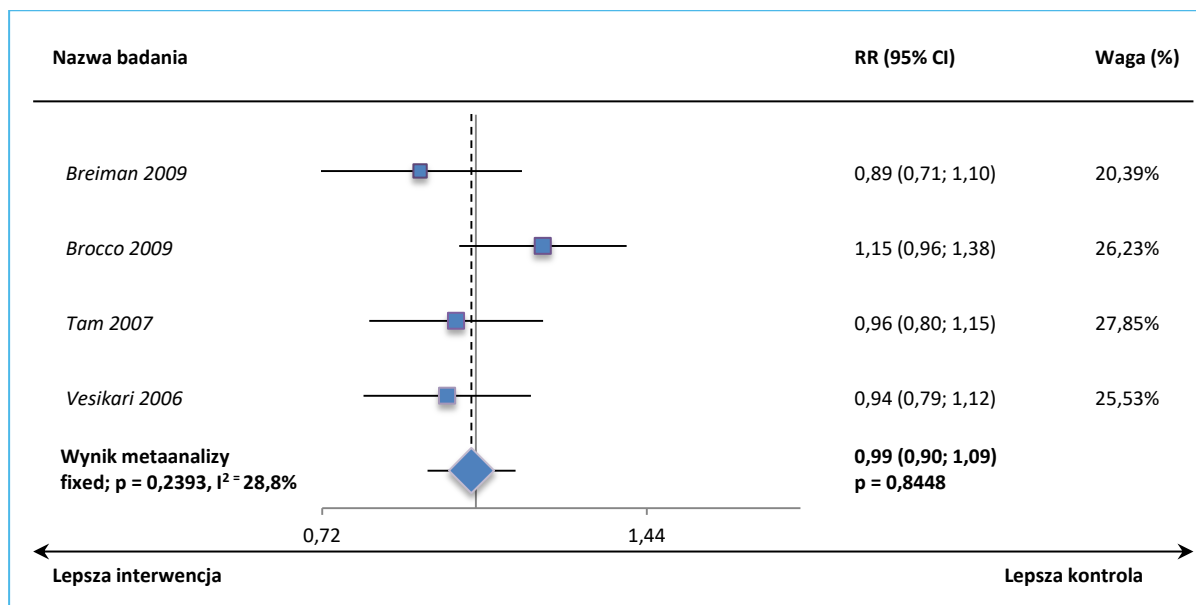
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 67. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



Wykres 68. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności stosowania leków przeciwo-rączkowych w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Drugi sezon

W trakcie drugiego sezonu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą TLAIV vs PBO w zakresie żadnego z analizowanych punktów końcowych.

Tabela 35. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; drugi sezon (dane wykorzystane w metaanalizach).

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Drugi sezon									
Jakiekolwiek AE ¹	<i>Bracco 2009</i>	1461 ⁶	348* (23,8%)	741 ⁶	176* (23,8%)	1,00 (0,86; 1,17) p=0,9719	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9719	<i>fixed</i> ; p=0,6375, I ² =0,0%	1,04 (1,00; 1,08) p=0,0695
	<i>Tam 2007</i>	1352*	999 (73,9%)	1335*	936 (70,1%)	1,05 (1,01; 1,10) p=0,0294	0,04 (0,00; 0,07) NNH=27 (14; 260) p=0,0291		
	<i>Vesikari 2006</i>	621*	500 (80,5%)	428*	338 (79,0%)	1,02 (0,96; 1,09) p=0,5429	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,5420		
Katar ³	<i>Bracco 2009</i>	1461 ⁶	798* (54,6%)	741 ⁶	411* (55,5%)	0,98 (0,91; 1,07) p=0,7055	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7062	<i>random</i> ; p=0,0436, I ² =68,1%	1,07 (0,98; 1,15) p=0,1195
	<i>Tam 2007</i>	1352*	838 (62,0%)	1341*	743 (55,4%)	1,12 (1,05; 1,19) p=0,0006	0,07 (0,03; 0,10) NNH=16 (10; 35) p=0,0005		
	<i>Vesikari 2006</i>	631*	423 (67,0%)	437*	268 (61,3%)	1,09 (1,00; 1,20) p=0,0590	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0561		
Gorączka ≥37,5°C ⁴	<i>Bracco 2009</i>	1461 ⁶	181* (12,4%)	741 ⁶	98* (13,2%)	0,94 (0,74; 1,18) p=0,5766	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5805	<i>fixed</i> ; p=0,5481, I ² =0,0%	1,04 (0,92; 1,17) p=0,5397
	<i>Tam 2007</i>	1344*	242 (18,0%)	1329*	218 (16,4%)	1,10 (0,93; 1,30) p=0,2727	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2722		
	<i>Vesikari 2006</i>	588*	133 (22,6%)	394*	86 (21,8%)	1,04 (0,82; 1,32) p=0,7705	0,01 (-0,05; 0,06) p=0,7696		
Gorączka ≥38°C ^{4,5}	<i>Tam 2007</i>	1348*	62 (4,6%)	1340*	67 (5,0%)	0,92 (0,66; 1,29)	0,00 (-0,02; 0,01)	<i>fixed</i> ;	0,99 (0,76; 1,29)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Gorączka ≥40,0°C ⁴						p=0,6272	p=0,6271	p=0,4844, I ² =0,0%	p=0,9324
	Vesikari 2006	571*	48 (8,4%)	387*	29 (7,5%)	1,12 (0,72; 1,75) p=0,6107	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6065		
	Tam 2007	1333*	4 (0,3%)	1200*	6 (0,5%)	0,60 (0,17; 2,12) p=0,4281	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,4290	fixed; p=0,3646, I ² =0,0%	0,42 (0,16; 1,10) p=0,0766
Kaszel	Vesikari 2006	667*	2 (0,3%)	385*	5 (1,3%)	0,23 (0,05; 1,18) p=0,0789	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,1041		
	Bracco 2009	1461 ⁶	608* (41,6%)	741 ⁶	317* (42,8%)	0,97 (0,88; 1,08) p=0,5997	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,6012		
	Tam 2007	1350*	567 (42,0%)	1337*	543 (40,6%)	1,03 (0,94; 1,13) p=0,4655	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4654	fixed; p=0,4780, I ² =0,0%	1,02 (0,96; 1,08) p=0,5168
Drażliwość	Vesikari 2006	630*	306 (48,6%)	433*	196 (45,3%)	1,07 (0,94; 1,22) p=0,2919	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,2882		
	Bracco 2009	1461 ⁶	257* (17,6%)	741 ⁶	137* (18,5%)	0,95 (0,79; 1,15) p=0,6029	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,6058		
	Tam 2007	1349*	228 (16,9%)	1333*	208 (15,6%)	1,08 (0,91; 1,29) p=0,3627	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,3624	fixed; p=0,5407, I ² =0,0%	1,01 (0,90; 1,12) p=0,8998
Obniżenie apetytu	Vesikari 2006	602*	139 (23,1%)	415*	100 (24,1%)	0,96 (0,77; 1,20) p=0,7095	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7105		
	Bracco 2009	1461 ⁶	270* (18,5%)	741 ⁶	136* (18,4%)	1,01 (0,84; 1,21) p=0,9422	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,9421	fixed; p=0,7593, I ² =0,0%	1,05 (0,95; 1,16) p=0,3191
	Tam 2007	1347*	295 (21,9%)	1340*	268 (20,0%)	1,10 (0,95; 1,27) p=0,2264	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,2260		

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Zmniejszona aktywność (apatia)	Vesikari 2006	615*	174 (28,3%)	425	117 (27,5%)	1,03 (0,84; 1,25) p=0,7877	0,01 (-0,05; 0,06) p=0,7872	<i>fixed</i> ; p=0,4118, I ² =0,0%	1,02 (0,89; 1,17) p=0,7706
	Bracco 2009	1461 ⁶	168* (11,5%)	741 ⁶	95* (12,8%)	0,90 (0,71; 1,14) p=0,3654	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,3735		
	Tam 2007	1354*	134 (9,9%)	1333*	120 (9,0%)	1,10 (0,87; 1,39) p=0,4284	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4280		
	Vesikari 2006	608**	124 (20,4%)	426*	80 (18,8%)	1,09 (0,84; 1,40) p=0,5215	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,5182		
Wymioty	Bracco 2009	1461 ⁶	139* (9,5%)	741 ⁶	67* (9,0%)	1,05 (0,80; 1,39) p=0,7195	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7172	<i>fixed</i> ; p=0,7379, I ² =0,0%	1,07 (0,93; 1,23) p=0,3357
	Tam 2007	1346*	210 (15,6%)	1336*	187 (14,0%)	1,11 (0,93; 1,34) p=0,2423	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2418		
	Vesikari 2006	613*	65 (10,6%)	423*	47 (11,1%)	0,95 (0,67; 1,36) p=0,7959	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7967		
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	Bracco 2009	1461 ⁶	193* (13,2%)	741 ⁶	104* (14,0%)	0,94 (0,75; 1,17) p=0,5918	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5954	<i>fixed</i> ; p=0,1735, I ² =42,9%	1,11 (0,99; 1,26) p=0,0832
	Tam 2007	1352*	246 (18,2%)	1338*	198 (14,8%)	1,23 (1,04; 1,46) p=0,0180	0,03 (0,01; 0,06) NNH=30 (17; 168) p=0,0175		
	Vesikari 2006	569*	112 (19,7%)	392*	69 (17,6%)	1,12 (0,85; 1,47) p=0,4188	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,4134		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w badaniu Tam 2007 i Vesikari 2006 jakiegokolwiek AEs nie uwzględnia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych;

2 w badaniu Breiman 2009 pacjenci z obu grup otrzymali podawaną doustnie szczepionkę OPV;

3 w badaniach Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Vesikari 2006a: wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa; w badaniach Tam 2007 i Vesikari 2006: katar lub wydzielina z nosa;

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

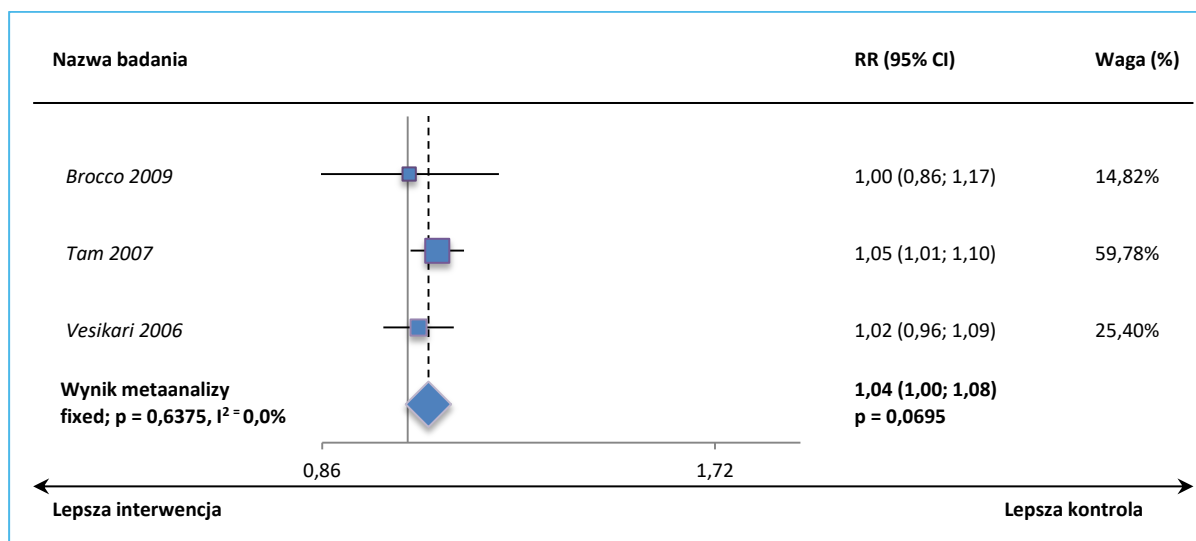
we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

-
- 4 w badaniu *Belshe 1998* gorączkę zdefiniowano jako temperaturę w pachwinie powyżej 37,6°C (99,6°F), temperaturę w ustach powyżej 37,7°C (100,0°F) lub temperaturę w odbycie powyżej 38,1°C (100,6°F); w badaniu *Breiman 2009* temperatura była mierzona w pachwinie; w badaniach *Tam 2007* i *Vesikari 2006* podano, że temperatura była mierzona w pachwinach (równoważne punkty odcięcia gorączki były stosowane dla temperatur uzyskanych doustnie lub doodbytniczo); w badaniu *Bracco 2009* nie zdefiniowano gorączki ani sposobu jej pomiaru;
 - 5 w badaniu *Breiman 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* $\geq 38,6$ °C; w badaniu *Vesikari 2006a* ≥ 38 °C;
 - 1 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*.

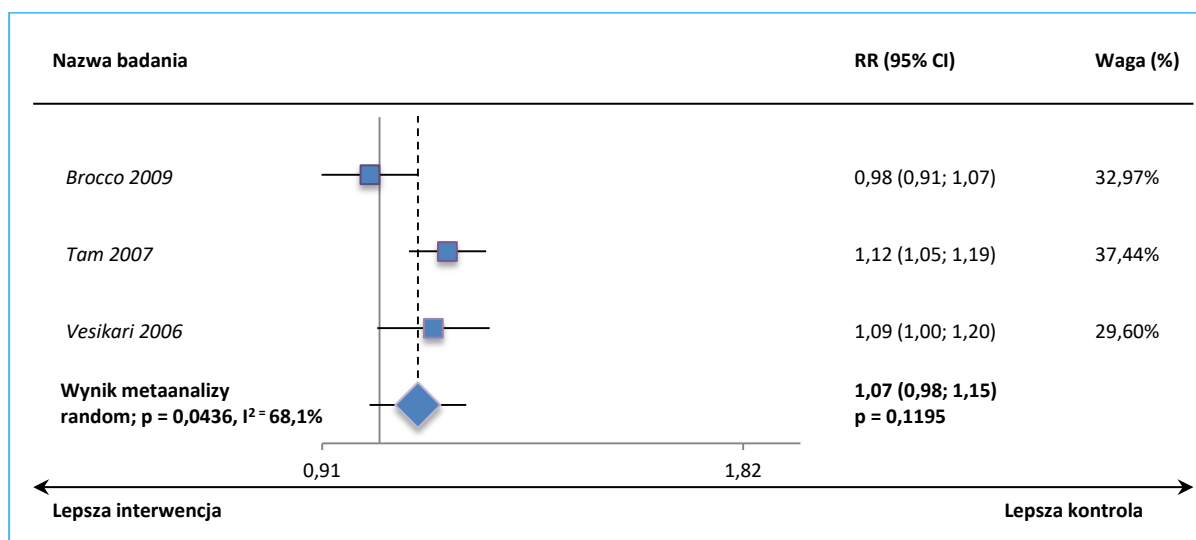
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 69. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



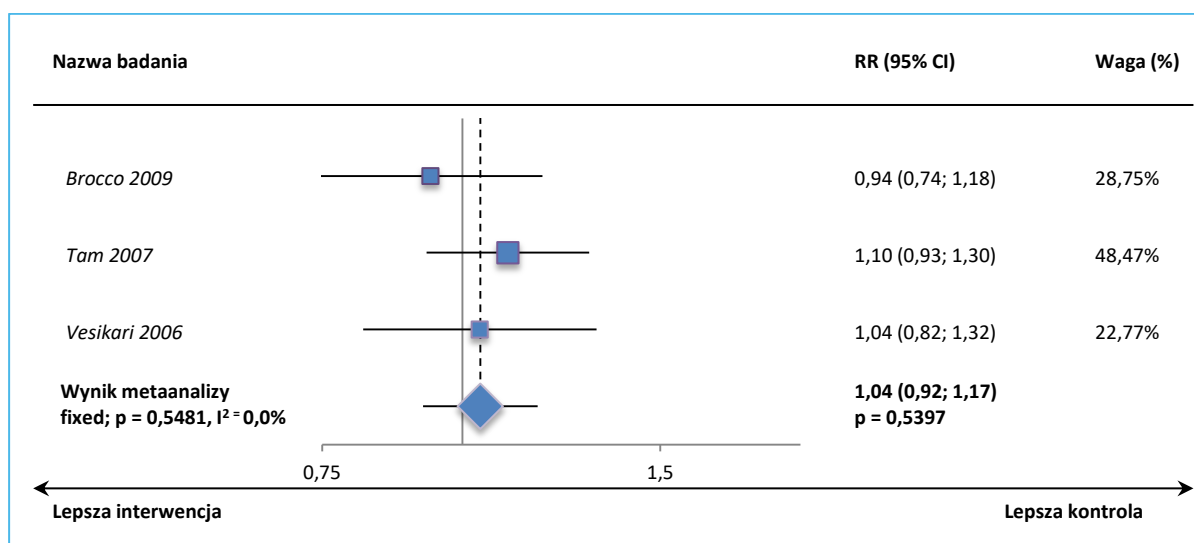
Wykres 70. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



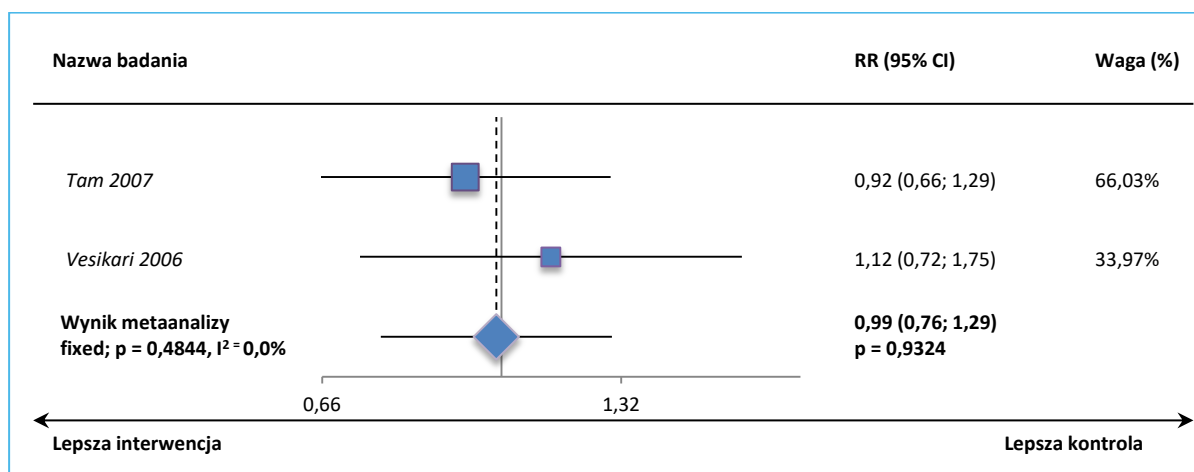
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 71. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



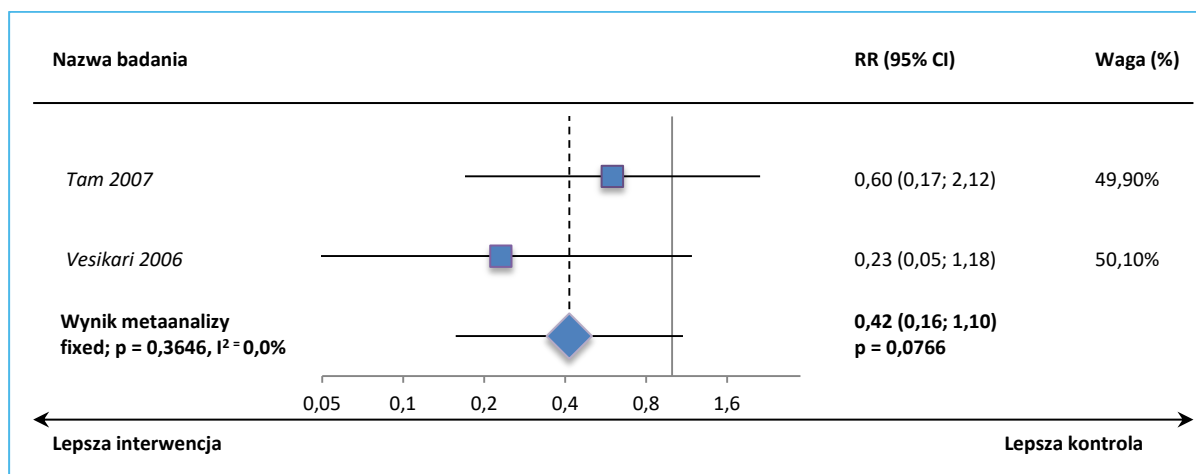
Wykres 72. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 38,6^{\circ}\text{C}$) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Tam 2007, Vesikari 2006).



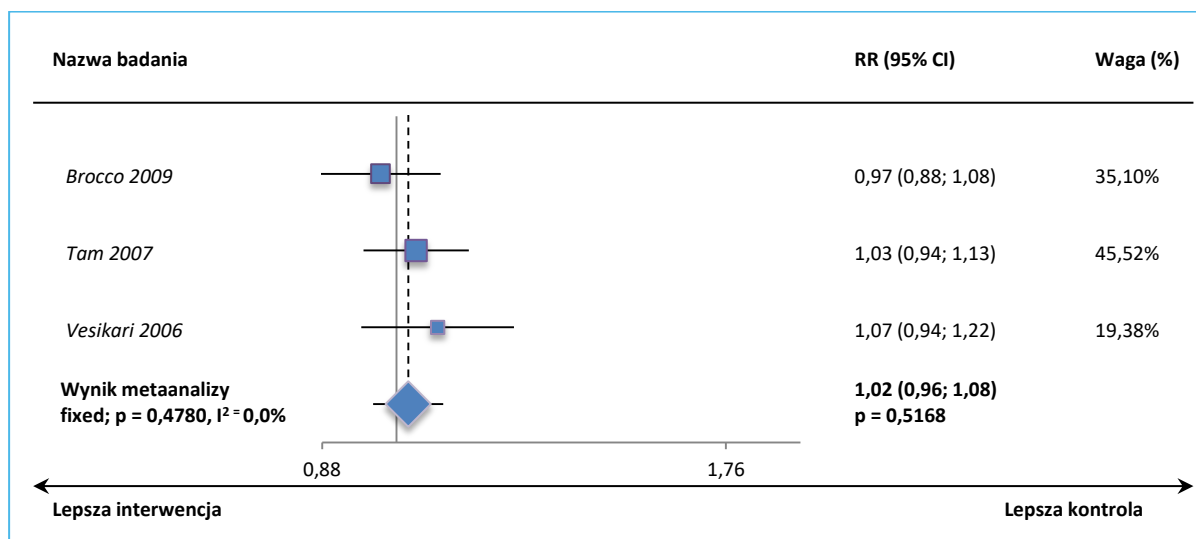
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 73. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 40,0^{\circ}\text{C}$) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Tam 2007, Vesikari 2006).



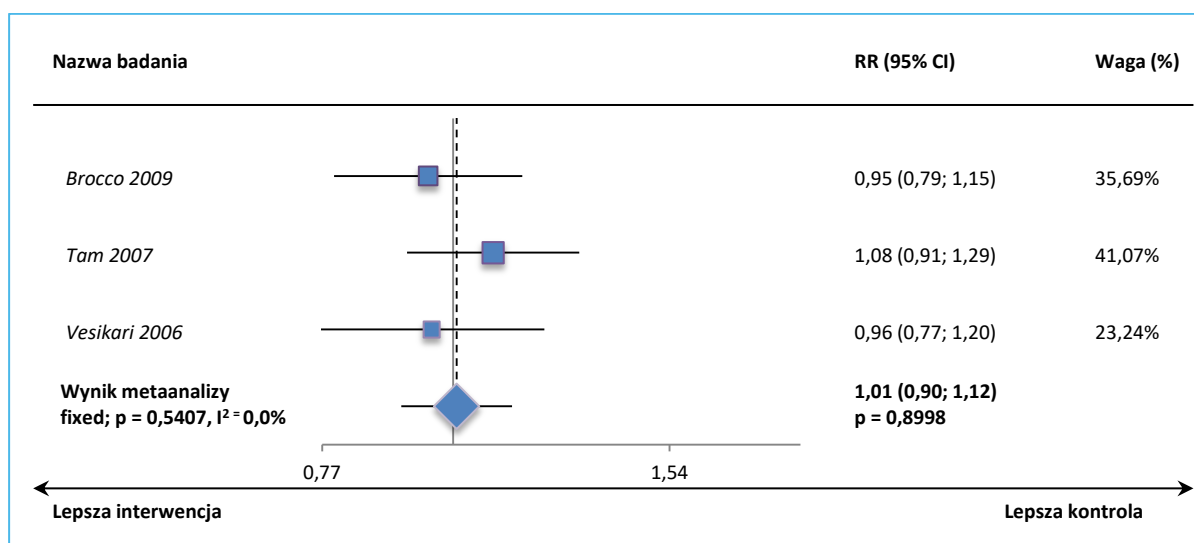
Wykres 74. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



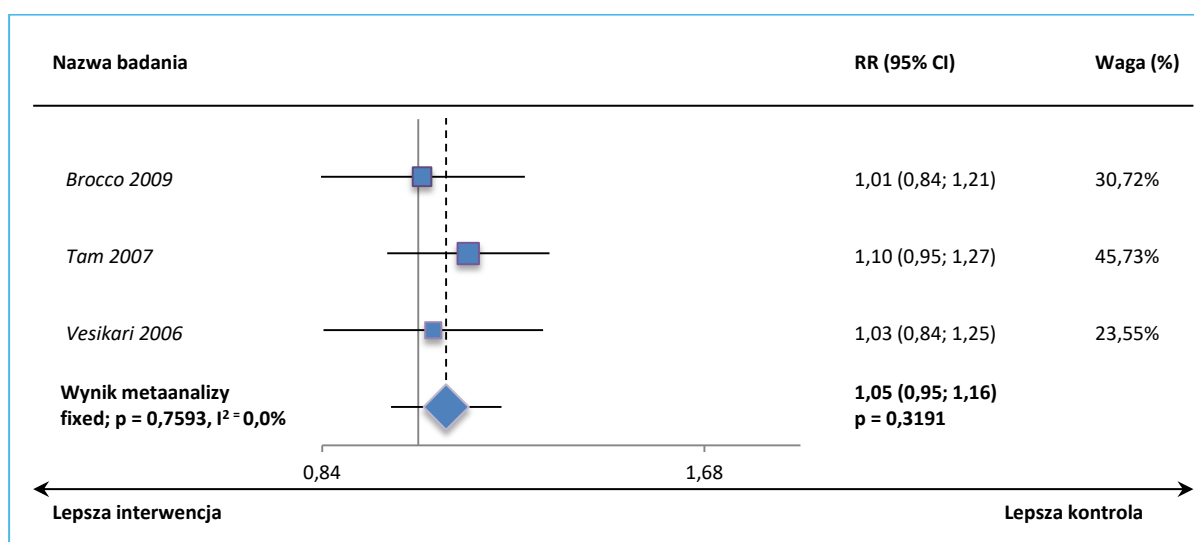
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 75. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



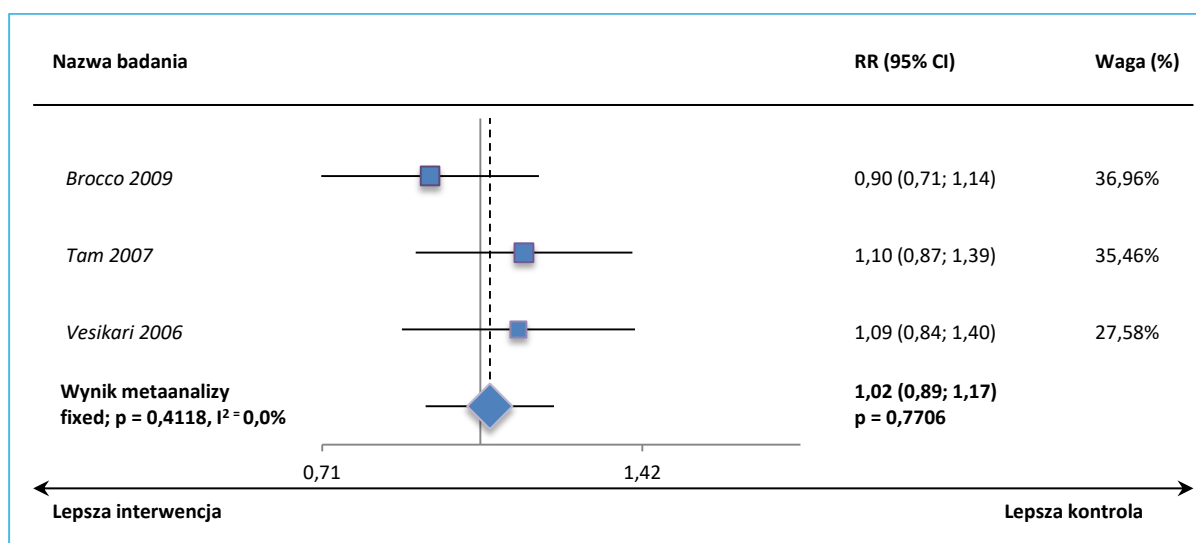
Wykres 76. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



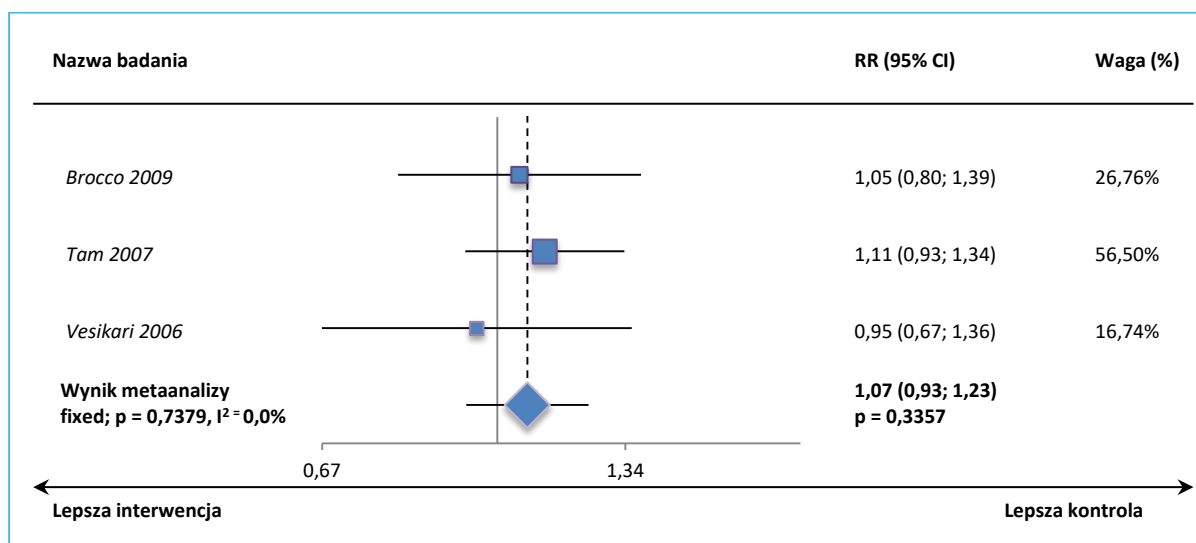
FluENZ Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 77. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia aktywności (apatii) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



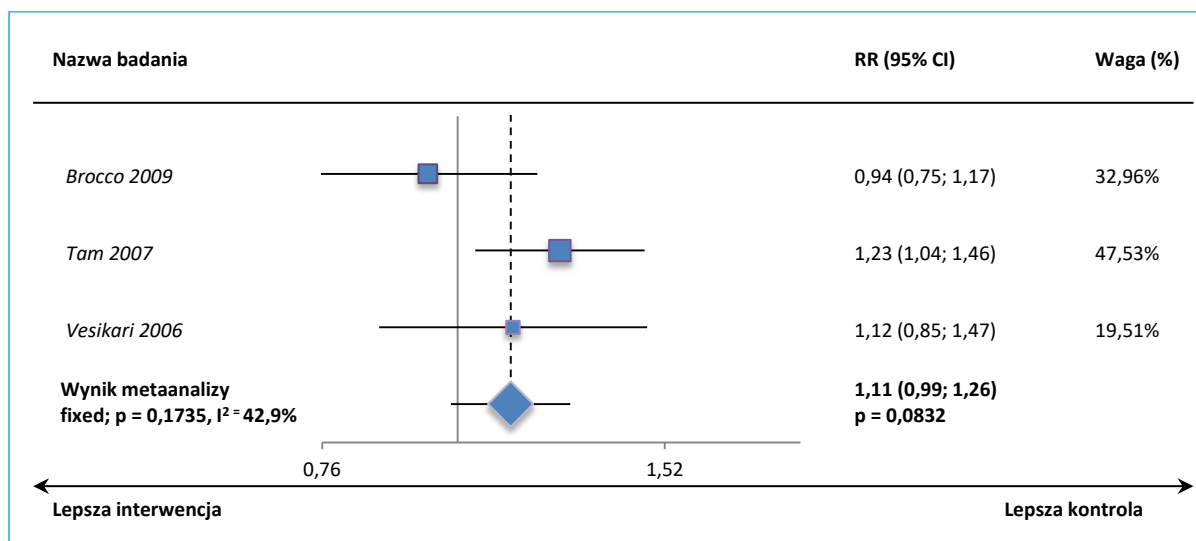
Wykres 78. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 79. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności zastosowania leków przeciwgorączkowych w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



6.5.2 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa pacjentów z próby *Belshe 1998* przedstawiono w publikacjach *Belshe 1998, Belshe 2000, Belshe 2000a, Block 2011* oraz *Piedra 2002*. W publikacji przedstawiono również wyniki oceny bezpieczeństwa łącznie z pierwszym i drugim sezonem próby (ocena prowadzona z zaślepieniem) oraz z trzeciego i czwartego sezonu po podaniu szczepionki (ocena prowadzona bez zaślepienia), które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Jak podali autorzy próby *Belshe 1998*, 97% pacjentów włączonych do kohorty otrzymującej w pierwszym sezonie dwie dawki otrzymało obie dawki przypisanego leczenia, TLAIV lub PBO. Podanie drugiej z dawek było wstrzymane u dwojga dzieci z grupy PBO z powodu występujących AEs po podaniu pierwszej z dawek. U jednego z dzieci rozwinęła się pokrzywka po 4 dniach od otrzymania pierwszej z dawek, natomiast u drugiego z dzieci odnotowano świszczący oddech. Czterdzieścioro dzieci nie otrzymało drugiej z dawek z innych przyczyn, w tym wycofania zgody na udział w badaniu (18 dzieci), choroby współistniejącej (7 dzieci), naruszenia protokołu lub wykluczenia przez badacza (12 dzieci), utraty z obserwacji lub przeprowadzki z obszaru badania (3 dzieci).

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998* (wyniki oceny zaprezentowane przez autorów publikacji odnoszą się do wszystkich dostępnych danych; jak podano pełne dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne były dla ponad 85% pacjentów).

Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki						
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	1070	621* (58%)	532	250* (47%)	1,2 (1,1; 1,40) p<0,001 ¹ 1,24 (1,11; 1,37)* p<0,0001*	0,11 (0,06; 0,16) NNH=10 (7; 18) p<0,0001
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs ³	1070	289* (27,0%)	532	96* (18,0%)	1,50 (1,22; 1,84) p=0,0001	0,09 (0,05; 0,13) NNH=12 (8; 22) p<0,0001
Gorączka ²	1070	161* (15%)	532	59* (11%)	1,4 (1,0; 1,8) p=0,05 ¹ 1,36 (1,03; 1,79)* p=0,0324*	0,04 (0,01; 0,07) NNH=26 (14; 188) p=0,0234
Gorączka ² uznana za łagodne AEs ³	1070	70* (6,5%)	532	9* (1,6%)	3,87 (1,95; 7,68) p=0,0001	0,05 (0,03; 0,07) NNH=21 (15; 34) p<0,0001
Gorączka > 38,3°C w 2 dni	1070	20 (1,9%)	532	4 (0,8%)	p=0,08 2,49 (0,85; 7,24)* p=0,0948*	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0454
Zmniejszona aktywność (apatia)	1070	171* (16%)	532	64* (12%)	1,3 (1,0; 1,7) p=0,06 ¹ 1,33 (1,02; 1,74)* p=0,0376*	0,04 (0,00; 0,07) NNH=26 (14; 238) p=0,0283
Ból brzucha	1070	19 (1,8%*)	532	1 (0,2%*)	9,45 (1,27; 70,38)* p=0,0284*	0,02 (0,01; 0,02) NNH=63 (41; 140) p=0,0004
Zapalenie ucha środkowego ⁴	1070	20* (1,87%)	532	6* (1,13%)	1,66 (0,67; 4,10) p=0,2746	0,01 (0,00; 0,02) p=0,2298
Zapalenie ucha środkowego ⁵	bd.	bd. (1,9%)	bd.	bd. (0,9%)	p=0,200 ⁵ nd.	nd.
pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki						
SAEs	1070	4 (0,4%*)	532	1 (0,2%*)	1,99 (0,22; 17,75) p=0,5381	0,00 (0,00; 0,01) p=0,4826
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs ³	1070	246* (23,0%)	532	112* (21%)	1,09 (0,90; 1,33) p=0,3828	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,3753
Gorączka ² uznana za łagodne	1070	12* (1,1%)	532	4* (0,8%)	1,49 (0,48; 4,60)	0,00 (-0,01; 0,01)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
AEs ³					p=0,4867	p=0,4542
Zapalenie ucha środkowego ⁴	1070	34* (3,16%)	532	13* (2,39%)	1,30 (0,69; 2,44) p=0,4143	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,3921
Zapalenie ucha środkowego ⁵	bd.	bd. (3,2%)	bd.	bd. (1,9%)	p=0,273 ⁵ nd.	nd.
Drugi sezon						
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs ³	917	174* (19,0%)	441	62* (14,0%)	1,35 (1,03; 1,76) p=0,0276	0,05 (0,01; 0,09) NNH=21 (12; 126) p=0,0193
Gorączka ² uznana za łagodne AEs ³	917	18* (2,0%)	441	8* (1,8%)	1,08 (0,47; 2,47) p=0,8514	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,8493
Zapalenie ucha środkowego ⁴	917	14* (1,53%)	441	6* (1,36%)	1,12 (0,43; 2,90) p=0,8120	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,8081
Zapalenie ucha środkowego ⁵	bd.	bd. (1,3%)	bd.	bd. (0,4%)	p>0,99 ⁵ nd.	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 wartość p z dopasowaniem na poprawkę Bonferroniego w celu uwzględnienia porównań wielokrotnych prowadzonych dla dni 1-10.

2 gorączkę zdefiniowano jako temperaturę w pachwinie powyżej 37,6°C (99,6°F), temperaturę w ustach powyżej 37,7°C (100,0°F) lub temperaturę w odbycie powyżej 38,1°C (100,6°F);

3 dane przedstawiono w publikacji *Belshe 2000*;

4 dane przedstawiono w publikacji *Belshe 2000a*;

5 dane przedstawiono w publikacji *Block 2011*.

Po podaniu 1. dawki

Jak podali autorzy publikacji *Belshe 1998*, wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa (w dniu 2, 3, 8 i 9 próby), gorączka i zmniejszona aktywność (w obu przypadkach w 2 dniu) były znamienne związane z podaniem szczepionki.

Na podstawie danych w próby *Belshe 1998* dla całego okresu obserwacji (w którymkolwiek dniu od 1 do 10) odnotowane istotne statystycznie różnice w ryzyku względnym wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV vs PBO, RR = 1,24 (95% CI: 1,11; 1,37), NNH = 10 (95% CI: 7; 18), p < 0,0001, wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa traktowanych jako łagodne AEs, RR = 1,50 (95% CI: 1,22; 1,84), NNH = 12 (95% CI: 8; 22), p < 0,0001 oraz zmniejszenia aktywności, RR = 1,33 (95% CI: 1,02; 1,74), NNH = 26 (95% CI: 14; 238), p = 0,0283. Istotne różnice odnotowano również dla prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki oraz gorączki traktowanej jako łagodne AEs, które były wyższe w grupie TLAIV niż PBO, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,03; 1,79), NNH = 26 (95% CI: 14; 188), p = 0,0234 i RR = 3,87 (95% CI: 1,95; 7,68), NNH = 21 (95% CI:

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

15; 34), $p < 0,0001$. Jak podali autorzy publikacji *Belshe 1998* gorączka była zwykle krótkotrwała (średnio 1,4 dnia) oraz niska (średnia temperatura, $38,2^{\circ}\text{C}$). Relatywnie wysoką gorączkę odnotowywano rzadko w analizowanych grupach – temperaturę $> 38,3^{\circ}\text{C}$ w 2 dniu badania odnotowano u 20 dzieci z grupy TLAIV i 4 dzieci z grupy PBO, odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, $\text{RR} = 2,49$ (95% CI: 0,85; 7,24), $p = 0,0948$.

Jak podali autorzy publikacji *Belshe 1998* w trakcie poszczególnych dni badania nie odnotowywano istotnych różnic pomiędzy grupami dla analizowanych oznak lub objawów tj. kaszel, ból głowy, ból gardła, drażliwość, dreszcze, wymioty. W przypadku wymiotów obserwowano istotne różnice dla częstości ich występowania po podaniu 1 dawki w dniach 1-10 pomiędzy grupami TLAIV vs PBO, $p = 0,03$ (bez czynników dopasowania). Z podaniem pierwszej dawki leku istotnie wiązało się również znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia bólu brzucha pomiędzy grupami TLAIV vs PBO, $\text{RR} = 9,45$ (95% CI: 1,27; 70,38), $\text{NNH} = 63$ (95% CI: 41; 140), $p = 0,0004$. Ból ten był krótkotrwały (średnio 3,0 dni) i w 16 przypadkach określony jako łagodny w nasileniu.

Po podaniu 2. dawki

Podobnie, po podaniu drugiej z dawek w trakcie poszczególnych dni badania nie odnotowywano istotnych różnic pomiędzy grupami dla analizowanych oznak lub objawów.

W grupie TLAIV odnotowano 4 SAEs (zakażenie *Staphylococcus aureus* w obrębie stopy, ból brzucha, wypadek motocyklowy oraz odwodnienie) w ciągu 42 dni od szczepienia i 1 SAE w grupie PBO (hospitalizacja spowodowana koniecznością ponownego wykonania zastawki komorowo-otrzewnowej) – żadne z SAEs nie zostało uznane za związane z leczeniem. Różnice pomiędzy grupami dla częstości występowania SAEs nie były znamienne, $\text{RR} = 1,99$ (95% CI: 0,22; 17,75), $p = 0,5381$.

Drugi sezon

Jak podali autorzy publikacji *Belshe 2000*, po podaniu dawki szczepienia w kolejnym roku badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania kataru, gorączki lub zmniejszonej aktywności. Na podstawie obliczeń własnych odnotowano zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa uznanych za łagodne AEs w grupie TLAIV vs PBO, $\text{RR} = 1,35$ (95% CI: 1,03; 1,76), $\text{NNH} = 21$ (95% CI: 12; 126), $p = 0,0193$.

Ponadto, jak podali autorzy publikacji *Belshe 2008*, do reakcji występujących u > 1% pacjentów z grupy TLAIV należał ból brzucha, odpowiednio u 2% z grupy LAIV i 0% z grupy PBO.

Dodatkowo odnaleziono publikację *Piedra 2002*, w której zaprezentowano wyniki oceny objawów występujących u pacjentów pomiędzy 0 a 10 dniem po podaniu szczepionki, z dopasowaniem na wiek dzieci, miesiąc przyjęcia szczepionki oraz rodzaj sprawowanej nad dzieckiem opieki.

Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*; ocena objawów występujących u pacjentów pomiędzy 0 a 10 dniem po podaniu szczepionki (*Piedra 2002*).

Objawy	OR (95% CI)		
	pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki	pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki	drugi sezon
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	1,61 (1,30; 1,99)	1,29 (1,02; 1,65)	1,01 (0,8; 1,28)
Ból gardła	1,24 (0,85; 1,8)	0,79 (0,48; 1,28)	1,17 (0,78; 1,75)
Kaszel	0,95 (0,76; 1,21)	1,12 (0,87; 1,44)	0,92 (0,7; 1,19)
Wymioty	1,78 (1,05; 3,01)	1,52 (0,9; 2,56)	1,23 (0,7; 2,16)
Ból mięśni	2,0 (1,10; 3,65)	1,55 (0,66; 3,67)	0,75 (0,39; 1,42)
Ból głowy	1,17 (0,77; 1,78)	0,82 (0,48; 1,4)	1,26 (0,82; 1,95)
Dreszcze	1,14 (0,65; 2,01)	1,1 (0,55; 2,19)	1,18 (0,61; 2,29)
Zmniejszenie aktywności (apatia)	1,33 (0,98; 1,81)	1,04 (0,72; 1,48)	0,9 (0,63; 1,28)
Drażliwość	1,1 (0,86; 1,41)	0,9 (0,66; 1,23)	0,92 (0,67; 1,27)
Gorączka ¹	1,52 (1,11; 2,07)	1,06 (0,72; 1,55)	1,23 (0,84; 1,81)
Gorączka ²	1,24 (0,8; 1,92)	0,84 (0,5; 1,41)	1,73 (0,96; 3,13)
Jakiegokolwiek objawy ³	1,56 (1,24; 1,97)	1,40 (1,09; 1,8)	1,03 (0,81; 1,3)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 gorączkę zdefiniowano jako temperaturę w odbycie/uchu powyżej 38,1°C (100,6°F), temperaturę w ustach powyżej 37,7°C (100,0°F) lub temperaturę w pachwinie powyżej 37,6°C (99,6°F);

2 gorączkę zdefiniowano jako temperaturę w odbycie/uchu powyżej 38,7°C (101,6°F), temperaturę w ustach powyżej 38,3°C (101,0°F) lub temperaturę w pachwinie powyżej 38,1°C (100,6°F);

3 jakiegokolwiek objaw/oznaka lub gorączka¹.

W pierwszym roku, po podaniu pierwszej z dawek szczepionki odnotowano istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami TLAIV vs PBO w prawdopodobieństwie wystąpienia kataru lub przekrwienie błony śluzowej nosa, wymiotów, bólu mięśni, gorączki lub jakiegokolwiek objawów. Podobnie po podaniu drugiej z dawek znamiennie częściej występowały katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa lub jakiegokolwiek objawy, natomiast w drugim roku nie odnotowano znamiennych różnic dla żadnego z ocenianych punktów końcowych.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

6.5.2.1 Zużycie leków

Autorzy publikacji *Piedra 2002* oraz *Belshe 2000a* przedstawili dane na temat zużycia leków w trakcie 10 dni po podaniu szczepionki. Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*; ocena zużycia leków w trakcie 10 dni po podaniu szczepionki (*Belshe 2000a*, *Piedra 2002*).

Zużycie leków ¹	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki						
Antybiotyki	1070	50 (4,7%)	532	18 (3,4%)	1,38 (0,81; 2,34) p=0,2312	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2041
Leki przeciwgorączkowe ²	1070	251 (23,5%)	532	88 (16,5%)	1,42 (1,14; 1,77) p=0,0018	0,07 (0,03; 0,11) NNH=15 (10; 35) p=0,0008
Leki przeciwhistaminowe ³	1070	215 (20,1%)	532	101 (19,0%)	1,06 (0,86; 1,31) p=0,6004	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,5968
pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki						
Antybiotyki	854	58 (6,8%)	418	26 (6,2%)	1,09 (0,70; 1,71) p=0,7003	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6958
Leki przeciwgorączkowe	854	109 (12,8%)	418	63 (15,1%)	0,85 (0,64; 1,13) p=0,2567	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,2693
Leki przeciwhistaminowe ³	854	174 (20,4%)	418	88 (21,1%)	0,97 (0,77; 1,22) p=0,7785	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7797
drugi sezon						
Antybiotyki	917	46 (5,0%)	441	22 (5,0%)	1,01 (0,61; 1,65) p=0,9825	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,9825
Leki przeciwgorączkowe	917	134 (14,6%)	441	64 (14,5%)	1,01 (0,76; 1,33) p=0,9609	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9608
Leki przeciwhistaminowe ³	917	164 (17,9%)	441	71 (16,1%)	1,11 (0,86; 1,43) p=0,4177	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,4086

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 dane w tabeli pochodziły z publikacji *Piedra 2002*;

2 w publikacji *Belshe 2000a* przedstawiono inne odsetki pacjentów wymagających zastosowania leków przeciwgorączkowych, odpowiednio 22,0% vs 15,0% w grupie TLAIV vs PBO, RR = 1,46 (1,16; 1,84), p = 0,0013, RB = 0,07 (0,03; 0,11), NNH = 15 (10; 34), p = 0,0005;

3 leki przeciwhistaminowe/ leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa/ środki przeciwkaszlowe.

Po podaniu pierwszej dawki szczepionki odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odsetku osób, które wymagały podania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,42 (95% CI: 1,14; 1,77), NNH = 15 (95% CI: 10; 35), p = 0,0008 (według danych z publikacji *Belshe 2000a*: RR = 1,46 [95% CI: 1,16; 1,84], NNH = 15 [95% CI: 10; 34], p = 0,0005). Jak podali autorzy publikacji *Belshe 2000a* i *Piedra*

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

2002 w przypadku antybiotyków lub leków przeciwhistaminowych/ leków obkurczających błonę śluzową nosa/ leków przeciwkaszlowych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy osobami otrzymującymi szczepionkę lub placebo po podaniu jakiegokolwiek dawki.

6.5.3 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bergen 2004*

Na potrzeby badania *Bergen 2004* na podstawie danych dotyczących szczepienia wprowadzanych przez pielęgniarki uczestniczące w badaniu utworzono bazę danych. Co tydzień bazę tą łączono z bazą danych, w której gromadzono dane dotyczące zużycia zasobów medycznych (tj. hospitalizacji, wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych lub oddziałach klinicznych) w ciągu 42 dni po podaniu dawki szczepionki. Każdy z wpisów był analizowany przez badaczy w celu potwierdzenia diagnozy oraz oceny ciężkości AEs oraz jego potencjalnego związku z podaną szczepionką. Informacje dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych pozyskiwano w wydłużonym okresie obserwacji poprzez kontakt badaczy z lekarzem opiekującym się dzieckiem, jego rodzicami oraz na podstawie dokumentacji medycznej. Częstość występowania poszczególnych AEs była porównywana w każdej grupie diagnostycznej, obliczano również wskaźnik częstości.

Autorzy publikacji *Bergen 2004* przedstawili dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych, dla których odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia u pacjentów z grupy TLAIV (tj. dla których dolna granica 90% przedziału ufności przyjmowała wartości > 1). W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące tych AEs, które były oceniane w populacjach zbliżonych wiekowo do populacji docelowej dla produktu leczniczego Fluenz Tetra.

Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bergen 2004* – AEs.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Częstość TLAIV/PBO [1000- pacjentomiesiący]
	N	n (%*)	N	n (%*)			
Dzieci w wieku 18-35 m.ż.							
infekcje górnych dróg oddechowych, dawka 1 i 2 ¹	728	153 (21,0%)	369	60 (16,3%)	1,29 (0,99; 1,69) p=0,0635	0,05 (0,00; 0,10) p=0,0516	88,90/68,64
astma, dawka 1 ¹	728	10 (1,4%)	369	0 (0,0%)	10,66 (0,63; 181,39) p=0,1018	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0043	11,71/0
astma, dawka 1 ²	728	9 (1,2%)	369	0 (0,0%)	9,64 (0,56; 165,23) p=0,1180	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0074	10,54/0
astma, dawka 1 i 2 ¹	728	16 (2,2%)	369	2 (0,5%)	4,05 (0,94; 17,54)	0,02 (0,00; 0,03)	9,30/2,29

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Częstość TLAIV/PBO [1000- pacjentomiesiący]
	N	n (%*)	N	n (%*)			
					p=0,0610	p=0,0127	
astma, dawka 1 i 2 ²	728	15 (2,1%)	369	2 (0,5%)	3,80 (0,87; 16,54) p=0,0750	0,02 (0,00; 0,03) p=0,0196	8,72/2,29
ból mięśniowo-kostny, dawka 1 ²	728	7 (1,0%)	369	0 (0,0%)	7,61 (0,44; 132,93) p=0,1642	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0220	8,20/0
ból mięśniowo-kostny, dawka 1 i 2 ²	728	7 (1,0%)	369	0 (0,0%)	7,61 (0,44; 132,93) p=0,1642	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0220	4,07/0
Dzieci w wieku 1-8 lat							
infekcje górnych dróg oddechowych, dawka 1 ³	3769	9 (0,2%)	1869	0 (0,0%)	9,42 (0,55; 161,83) p=0,1220	0,00 (0,00; 0,00) p=0,0080	2,05/0
zapalenie ucha środkowego z wysiękiem, dawka 2 ²	3242	49 (1,5%)	1600	15 (0,9%)	1,61 (0,91; 2,87) p=0,1037	0,01 (0,00; 0,01) p=0,0751	10,86/6,73
łagodne zmiany nowotworowe, dawka 1 ²	3769	14 (0,4%)	1869	2 (0,1%)	3,47 (0,79; 15,26) p=0,0995	0,00 (0,00; 0,01) p=0,0339	3,19/0,92
zabieg chirurgiczny planowany, dawka 2 ²	3242	27 (0,8%)	1600	6 (0,4%)	2,22 (0,92; 5,37) p=0,0764	0,00 (0,00; 0,01) p=0,0383	5,99/2,69
moczenie mimowolne, dawka 1 i 2 ²	3769	10 (0,3%)	1869	1 (0,1%)	4,96 (0,64; 38,71) p=0,1267	0,00 (0,00; 0,00) p=0,0331	1,12/0,23
moczenie mimowolne, dawka 2 ²	3242	7 (0,2%)	1600	0 (0,0%)	7,41 (0,42; 129,58) p=0,1703	0,00 (0,00; 0,00) p=0,0233	1,55/0
opóźnienie mowy, dawka 1 ²	3769	7 (0,2%)	1869	0 (0,0%)	7,44 (0,43; 130,20) p=0,1693	0,00 (0,00; 0,00) p=0,0232	1,59/0
zapalenie ucha zewnętrznego, dawka 1 ²	3769	6 (0,2%)	1869	0 (0,0%)	6,45 (0,36; 114,40) p=0,2040	0,00 (0,00; 0,00) p=0,0398	1,37/0

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 AEs analizowane zbiorczo na podstawie danych zebranych w klinikach, szpitalnych oddziałach ratunkowych oraz szpitalach;

2 AEs analizowane na podstawie danych zebranych w klinikach;

3 AEs analizowane na podstawie danych zebranych w szpitalnych oddziałach ratunkowych.

Na podstawie obliczeń własnych nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami TLAIV vs PBO w analizowanych grupach wiekowych, dzieci w wieku 18-35 m.ż. oraz w wieku 1-8 lat.

6.5.4 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Breiman 2009*

Ocena bezpieczeństwa prowadzona była na podstawie danych gromadzonych przez 11 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO (pacjenci z obu grup otrzymywali ponadto doustną szczepionkę OPV). Personel badawczy zbierał dane od rodziców/opiekunów prawnych w trakcie rozmów telefonicznych lub wizyt w domach lub wizyt szpitalnych w 2 i 10 dniu po szczepieniu w celu potwierdzenia poprawności

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

zapisów w dzienniku oraz rozwiwania wszelkich wątpliwości. Dodatkowo, w Bangladeszu badacze codziennie odwiedzali miejsca zamieszkania pacjentów, których rodzice byli niepiśmienni. Zdarzenia niepożądane raportowano w postaci opisów przypadków dla wszystkich niezaplanowanych wizyt lekarskich, konieczności zastosowania leków na receptę lub bez recepty w ciągu 11 dni po szczepieniu lub hospitalizacji lub zgonu w dowolnym momencie trwania badania. Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym hospitalizacje, były oceniane od momentu włączenia do badania do jego zakończenia.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali leczenie w badaniu (także pacjentów, którzy otrzymali leczenie inne niż przypisane w wyniku randomizacji). Z kolei ocena bezpieczeństwa dla podania drugiej z dawek uwzględniała pacjentów, którzy otrzymali drugą dawkę tej samej interwencji co w czasie pierwszej dawki.

6.5.4.1 Przypadki reakcji na szczepienie

W badaniu *Breiman 2009* oceniano częstość występowania przypadków reaktogenności. Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 40. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Breiman 2009* –przypadki reakcji na szczepienie.

Zużycie leków ¹	TLAIV ¹		PBO ¹		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
po podaniu 1. dawki						
Jakiegokolwiek AE ²	816	672 (82,4%)	821	675 (82,2%)	1,00 (0,96; 1,05) p=0,9425	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9425
Gorączka ≥ 37,5 °C ⁴	797	181 (22,7%)	798	178 (22,3%)	1,02 (0,85; 1,22) p=0,8467	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,8467
Gorączka ≥ 38,6 °C ⁴	789	56 (7,1%)	800	52 (6,5%)	1,09 (0,76; 1,57)* p=0,6362*	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6361
Gorączka ≥ 40,0 °C ⁴	818 ³	0 (0,0%)	800	4 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,02) p=0,1363	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,0719
Kaszel	818	374 (45,7%)	825	402 (48,7%)	0,94 (0,85; 1,04) p=0,2227	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,2221
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	819	573 (70,0%)	825	517 (62,7%)	1,12 (1,04; 1,20) p=0,0018	0,07 (0,03; 0,12) NNH=14 (9; 37) p=0,0017
Drażliwość	817	228 (27,9%)	826	233 (28,2%)	0,99 (0,85; 1,16) p=0,8919	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,8919
Wymioty	819	140 (17,1%)	826	157 (19,0%)	0,90 (0,73; 1,11) p=0,3135	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3129

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Zużycie leków ¹	TLAIV ¹		PBO ¹		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Ból brzucha	817	116 (14,2%)	826	109 (13,2%)	1,08 (0,84; 1,37) p=0,5548	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5547
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	817	174 (21,3%)	824	178 (21,6%)	0,99 (0,82; 1,19) p=0,8806	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,8806
Zmniejszona aktywność (apatia)	816	120 (14,7%)	827	143 (17,3%)	0,85 (0,68; 1,06) p=0,1537	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,1526
Obniżenie apetytu	817	246 (30,1%)	825	254 (30,8%)	0,98 (0,84; 1,13) p=0,7654	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7654
po podaniu 2. dawki						
Jakiegokolwiek AE ²	744	571 (76,7%)	765	564 (73,7%)	1,04 (0,98; 1,10) p=0,1740	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,1736
Gorączka ≥ 37,5 °C ⁴	730	143 (19,6%)	752	155 (20,6%)	0,95 (0,78; 1,16) p=0,6235	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6233
Gorączka ≥ 38,6 °C ⁴	724	55 (7,6%)	755	40 (5,3%)	1,43 (0,97; 2,13) p=0,0732	0,02 (0,00; 0,05) p=0,0721
Gorączka ≥ 40,0 °C ⁴	753 ³	1 (0,1%)	769 ³	4 (0,5%)	0,26 (0,03; 2,28) p=0,2215	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,1837
Kaszel	752	319 (42,4%)	769	333 (43,3%)	0,98 (0,87; 1,10) p=0,7280	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7280
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	753	452 (60,0%)	769	444 (57,7%)	1,04 (0,96; 1,13) p=0,3642	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,3640
Drażliwość	753	137 (18,2%)	766	154 (20,1%)	0,90 (0,74; 1,11) p=0,3445	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3438
Wymioty	754	101 (13,4%)	767	99 (12,9%)	1,04 (0,80; 1,34) p=0,7784	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,7784
Ból brzucha	752	82 (10,9%)	767	79 (10,3%)	1,06 (0,79; 1,42) p=0,7021	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,7021
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	753	125 (16,6%)	770	144 (18,7%)	0,89 (0,71; 1,10) p=0,2829	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,2819
Zmniejszona aktywność (apatia)	752	88 (11,7%)	422	49 (11,6%)	1,01 (0,73; 1,40) p=0,9629	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9629
Obniżenie apetytu	752	182 (24,2%)	767	168 (21,9%)	1,10 (0,92; 1,33) p=0,2878	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,2875

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 pacjenci z obu grup otrzymali podawaną doustnie szczepionkę OPV;

2 nie obejmuje konieczności podania leków przeciwgorączkowych;

3 założono maksymalną liczebność podaną przez autorów;

4 temperatura mierzona w pachwinie.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Po podaniu 1. dawki

Po podaniu pierwszej z dawek szczepionki istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano dla częstości występowania kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa, RR = 1,12 (95% CI: 1,04; 1,20), NNH = 14 (95% CI: 9; 37), p = 0,0017.

Po podaniu 2. dawki

Po podaniu drugiej z dawek szczepionki nie odnotowano znamiennych różnic między grupami TLAIV vs PBO dla analizowanych zdarzeń niepożądanych.

6.5.4.2 Pozostałe AEs

Po podaniu pierwszej z dawek szczepionki zdarzenia niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów z grup TLAIV i PBO, 38,3% vs 36,0%. Większość obserwowanych AEs była łagodna lub umiarkowana w nasileniu. Spośród AEs związanych z układem oddechowym najczęściej występowały infekcje górnych dróg oddechowych oraz katar; różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W okresie po podaniu pierwszej z dawek szczepionki odnotowano, że częstość występowania zapalenia spojówek traktowanego jako zdarzenie niepożądane powiązane z leczeniem była zbliżona w grupie TLAIV oraz placebo (w obu przypadkach 0,1%).

Po podaniu drugiej dawki szczepionki nie odnotowano zapalenia spojówek wśród pacjentów z grupy TLAIV, jak również żadne z AEs nie występowało ze zwiększoną częstością w którejkolwiek z grup.

6.5.4.3 SAEs

Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienia przynajmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego był zbliżony w grupie TLAIV (1,8%) oraz PBO (2,5%). Ogółem, 14 z występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych zostało uznanych przez badaczy za przynajmniej możliwie związane z otrzymywanym leczeniem (odpowiednio n = 5 w grupie TLAIV i n = 9 w grupie PBO). Wśród nich odnotowano (również w grupie otrzymującej TLAIV bez szczepionki OPV, która nie jest uwzględniona w niniejszej analizie) zapalenie płuc (n = 4), ostre zapalenie żołądka i jelit (n = 8), skurcz oskrzeli (n = 2), i ostre zapalenie migdałków, drgawki gorączkowe i ostre zapalenie żołądka (n = 1 każdy).

Jak podkreślili autorzy publikacji *Breiman 2009*, podanie szczepionki TLAIV nie było związane z dysproporcją w występowaniu jakichkolwiek SAEs.

6.5.5 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009*

W próbie *Bracco 2009* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianej szczepionki.

6.5.5.1 Przypadki reakcji na szczepienie

Jednym z punktów ocenianych w badaniu była częstość występowania przypadków reaktogenności po podaniu szczepionki TLAIV lub PBO. Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009* – przypadki reakcji na szczepienie.

AEs	TLAIV		PBOs ²		TLAIV vs PBOs		PBOe ³		TLAIV vs PBOe	
	N ¹	n* (%)	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki										
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	2127	1512 (71,1%)	527	363 (68,9%)	1,03 (0,97; 1,10) p=0,3304	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,3256	546	372 (68,1%)	1,04 (0,98; 1,11) p=0,1898	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,1839
Kaszel	2127	1070 (50,3%)	527	307 (58,3%)	0,86 (0,79; 0,94) p=0,0006	-0,08 (-0,13; -0,03) NNT=13 (8; 31) p=0,0010	546	294 (53,8%)	0,93 (0,86; 1,02) p=0,1316	-0,04 (-0,08; 0,01) p=0,1390
Drażliwość	2127	596 (28,0%)	527	150 (28,5%)	0,98 (0,85; 1,15) p=0,8395	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,8402	546	146 (26,7%)	1,05 (0,90; 1,22) p=0,5532	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,5476
Obniżenie apetytu	2127	587 (27,6%)	527	134 (25,4%)	1,09 (0,92; 1,28) p=0,3205	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,3082	546	156 (28,6%)	0,97 (0,83; 1,12) p=0,6492	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6525
Użycie leków przeciwo-rączkowych	2127	423 (19,9%)	527	114 (21,6%)	0,92 (0,77; 1,10) p=0,3692	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3810	546	113 (20,7%)	0,96 (0,80; 1,16) p=0,6728	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6764
Zmniejszona aktywność (apatia)	2127	389 (18,3%)	527	90 (17,1%)	1,07 (0,87; 1,32) p=0,5196	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,5107	546	102 (18,7%)	0,98 (0,80; 1,19) p=0,8324	0,00 (-0,04; 0,03) p=0,8334
Gorączka	2127	366 (17,2%)	527	85 (16,1%)	1,07 (0,86; 1,32) p=0,5568	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,5489	546	93 (17,0%)	1,01 (0,82; 1,24) p=0,9233	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,9230
Wymioty	2127	362 (17,0%)	527	73 (13,9%)	1,23 (0,97; 1,55) p=0,0828	0,03 (0,00; 0,07) p=0,0642	546	99 (18,1%)	0,94 (0,77; 1,15) p=0,5378	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,5452
Pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki										
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	964	619 (64,2%)	1447	894 (61,8%)	1,04 (0,98; 1,11) p=0,2241	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,2255	484	300 (62,0%)	1,04 (0,95; 1,13) p=0,4110	0,02 (-0,03; 0,08) p=0,4080

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		PBOs ²		TLAIV vs PBOs		PBOe ³		TLAIV vs PBOe	
	N ¹	n* (%)	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Kaszel	964	475 (49,3%)	1447	725 (50,1%)	0,98 (0,91; 1,07) p=0,6902	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6897	484	239 (49,4%)	1,00 (0,89; 1,11) p=0,9695	0,00 (-0,06; 0,05) p=0,9696
Drażliwość	964	215 (22,3%)	1447	297 (20,5%)	1,09 (0,93; 1,27) p=0,2949	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,2986	484	99 (20,5%)	1,09 (0,88; 1,35) p=0,4228	0,02 (-0,03; 0,06) p=0,4158
Obniżenie apetytu	964	242 (25,1%)	1447	308 (21,3%)	1,18 (1,02; 1,37) p=0,0282	0,04 (0,00; 0,07) NNH=27 (14; 276) p=0,0303	484	100 (20,7%)	1,22 (0,99; 1,49) p=0,0637	0,04 (0,00; 0,09) p=0,0545
Użycie leków przeciwgorączkowych	964	176 (18,3%)	1447	229 (15,8%)	1,15 (0,96; 1,38) p=0,1172	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1218	484	79 (16,3%)	1,12 (0,88; 1,42) p=0,3641	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,3547
Zmniejszona aktywność (apatia)	964	125 (13,0%)	1447	187 (12,9%)	1,00 (0,81; 1,24) p=0,9751	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9751	484	63 (13,0%)	1,00 (0,75; 1,32) p=0,9788	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9788
Gorączka	964	189 (19,6%)	1447	242 (16,7%)	1,17 (0,99; 1,39) p=0,0700	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0738	484	76 (15,7%)	1,25 (0,98; 1,59) p=0,0731	0,04 (0,00; 0,08) p=0,0619
Wymioty	964	141 (14,6%)	1447	213 (14,7%)	0,99 (0,82; 1,21) p=0,9493	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9493	484	64 (13,2%)	1,11 (0,84; 1,46) p=0,4714	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4636
Drugi sezon⁴										
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	1461	798 (54,6%)	741	411 (55,5%)	0,98 (0,91; 1,07) p=0,7055	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7062	nd.	nd.	nd.	nd.
Kaszel	1461	608 (41,6%)	741	317 (42,8%)	0,97 (0,88; 1,08) p=0,5997	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,6012	nd.	nd.	nd.	nd.
Drażliwość	1461	257 (17,6%)	741	137 (18,5%)	0,95 (0,79; 1,15) p=0,6029	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,6058	nd.	nd.	nd.	nd.
Obniżenie apetytu	1461	270 (18,5%)	741	136 (18,4%)	1,01 (0,84; 1,21)	0,00 (-0,03; 0,04)	nd.	nd.	nd.	nd.

FluENZ Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		PBOs ²		TLAIV vs PBOs		PBOe ³		TLAIV vs PBOe	
	N ¹	n* (%)	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
					p=0,9422	p=0,9421				
Użycie leków przeciwgorączkowych	1461	193 (13,2%)	741	104 (14,0%)	0,94 (0,75; 1,17) p=0,5918	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5954	nd.	nd.	nd.	nd.
Zmniejszona aktywność (apatia)	1461	168 (11,5%)	741	95 (12,8%)	0,90 (0,71; 1,14) p=0,3654	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,3735	nd.	nd.	nd.	nd.
Gorączka	1461	181 (12,4%)	741	98 (13,2%)	0,94 (0,74; 1,18) p=0,5766	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5805	nd.	nd.	nd.	nd.
Wymioty	1461	139 (9,5%)	741	67 (9,0%)	1,05 (0,80; 1,39) p=0,7195	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7172	nd.	nd.	nd.	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*;

2 dane dla grupy określonej w publikacji *Bracco 2009* jako *saline placebo*;

3 dane dla grupy określonej w publikacji *Bracco 2009* jako *excipient placebo*;

4 w drugim roku pacjenci otrzymywali PBOs.

FluENZ Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Jak podali autorzy publikacji *Bracco 2009* najczęstszymi przypadkami reaktogenności występującymi w trakcie badania po podaniu każdej z dawek były kaszel i wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa.

Pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki

W pierwszym roku badania, po podaniu 1. dawki przypadki reakcji na szczepienie odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBOs, z wyjątkiem kaszlu, dla którego odnotowano znamienne różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia na korzyść TLAIV, RR = 0,86 (95% CI: 0,79; 0,94), NNT = 13 (95% CI: 8; 31), p = 0,0010. Dla porównania TLAIV vs PBOe odnotowane różnice ryzyka względnego wystąpienia analizowanych reakcji nie były znamienne.

Pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki

Po podaniu drugiej z dawek w pierwszym roku badania reaktogenności odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBOs, z wyjątkiem obniżenia, który występował znamienne częściej wśród pacjentów z grupy TLAIV vs PBOs, RR = 1,18 (95% CI: 1,02; 1,37), NNH = 27 (95% CI: 14; 276), p = 0,0303. Dla porównania TLAIV vs PBOe nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanych przypadków reaktogenności.

Drugi sezon

W trakcie drugiego roku badania wszystkie przypadki reaktogenności odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBO.

6.5.5.2 Jakiegokolwiek AEs

Informacje dotyczące częstości występowania jakiegokolwiek AEs odnotowywanych w próbie *Bracco 2009* podsumowano w poniższej tabeli.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 42. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009* – jakiegokolwiek AEs.

AEs	TLAIV		PBOs ²		TLAIV vs PBOs		PBOe ³		TLAIV vs PBOe	
	N ¹	n* (%)	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki										
Jakiegokolwiek AEs	2127	579 (27,2%)	527	149 (28,2%)	0,96 (0,83; 1,12) p=0,6266	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6304	546	159 (29,1%)	0,93 (0,81; 1,08) p=0,3723	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3815
Pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki										
Jakiegokolwiek AEs	964	265 (27,5%)	1447	386 (26,7%)	1,03 (0,90; 1,18) p=0,6590	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6599	484	140 (29,0%)	0,95 (0,80; 1,13) p=0,5646	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,5677
Drugi sezon⁴										
Jakiegokolwiek AEs	1461	348 (23,8%)	741	176 (23,8%)	1,00 (0,86; 1,17) p=0,9719	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9719	nd.	nd.	nd.	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*;

2 dane dla grupy określonej w publikacji *Bracco 2009* jako *saline placebo*;

3 dane dla grupy określonej w publikacji *Bracco 2009* jako *excipient placebo*;

4 w drugim roku pacjenci otrzymywali PBOs.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Jak podali autorzy publikacji *Bracco 2009* w trakcie pierwszych 11 dni po podaniu szczepionki odsetek pacjentów z ≥ 1 AEs był zbliżony w grupach TLAIV i PBO.

Pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki

W pierwszym roku badania, po podaniu 1. dawki ≥ 1 AEs odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBOs, odpowiednio u 27,2% vs 28,2%, odnotowane różnice nie były znamienne: RR = 0,96 (95% CI: 0,83; 1,12), $p = 0,6266$. Podobnie dla porównania TLAIV i PBOe ≥ 1 AEs raportowano ze zbliżoną częstością, 27,2% vs 29,1%, a odnotowane różnice między grupami nie były istotne statystycznie, RR = 0,93 (95% CI: 0,81; 1,08), $p = 0,3723$.

Pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki

Po podaniu drugiej z dawek w pierwszym roku badania jakiegokolwiek AEs odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBOs do obserwowanej po podaniu pierwszej z dawek, 27,5% vs 26,7%. Różnice ryzyka względnego dla wystąpienia tego punktu końcowego pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, RR = 1,03 (95% CI: 0,90; 1,18), $p = 0,6590$. Również dla porównania TLAIV i PBOe ≥ 1 AEs raportowano ze zbliżoną częstością, 27,5% vs 28,9%, a odnotowane różnice między grupami nie były istotne statystycznie, RR = 0,95 (95% CI: 0,80; 1,13), $p = 0,5646$.

Drugi sezon

Podobnie, w drugim roku próby nie odnotowano znamienych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia jakiegokolwiek AEs w grupie TLAIV vs PBO, RR = 1,00 (95% CI: 0,86; 1,17), $p = 0,9719$.

6.5.5.3 AEs występujące u $\geq 1\%$ pacjentów

Autorzy publikacji *Bracco 2009* przedstawili również wyniki oceny najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, które zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 43. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009* – AEs występujące u $\geq 1\%$ pacjentów.

AEs	TLAIV		PBOs ²		TLAIV vs PBOs		PBOe ³		TLAIV vs PBOe	
	N ¹	n* (%)	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki										
Gorączka	2127	189 (8,9%)	527	35 (6,6%)	1,34 (0,94; 1,89) p=0,1009	0,02 (0,00; 0,05) p=0,0721	546	53 (9,7%)	0,92 (0,69; 1,22) p=0,5499	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5601
Zakażenie górnych dróg oddechowych	2127	134 (6,3%)	527	37 (7,0%)	0,90 (0,63; 1,27) p=0,5455	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,5582	546	35 (6,4%)	0,98 (0,69; 1,41) p=0,9247	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9251
Katar	2127	115 (5,4%)	527	28 (5,3%)	1,02 (0,68; 1,52) p=0,9321	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9318	546	27 (4,9%)	1,09 (0,73; 1,64) p=0,6685	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,6600
Kaszel	2127	72 (3,4%)	527	22 (4,2%)	0,81 (0,51; 1,29) p=0,3798	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,4086	546	18 (3,3%)	1,03 (0,62; 1,71) p=0,9187	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9181
Zapalenie ucha środkowego	2127	30 (1,4%) ⁵	527	7 (1,3%)	1,06 (0,47; 2,40) p=0,8855	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8834	546	9 (1,6%) ⁵	0,86 (0,41; 1,79) p=0,6793	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,6926
Cielesny dyskomfort	2127	30 (1,4%)	527	11 (2,1%)	0,68 (0,34; 1,34) p=0,2615	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,3147	546	6 (1,1%)	1,28 (0,54; 3,07) p=0,5746	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5446
Zapalenie oskrzeli	2127	26 (1,2%)	527	9 (1,7%)	0,72 (0,34; 1,52) p=0,3834	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,4282	546	9 (1,6%)	0,74 (0,35; 1,57) p=0,4359	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,4738
Skurcz oskrzeli	2127	21 (1,0%)	527	4 (0,8%)	1,30 (0,45; 3,77) p=0,6284	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5994	546	7 (1,3%)	0,77 (0,33; 1,80) p=0,5470	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5760
Zapalenie gardła	2127	26 (1,2%)	527	10 (1,9%)	0,64 (0,31; 1,33) p=0,2332	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,2917	546	5 (0,9%)	1,33 (0,51; 3,46) p=0,5523	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5161
Nieżyt żołądka i jelit	2127	6 (0,3%)	527	2 (0,4%)	0,74 (0,15; 3,67) p=0,7159	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,7382	546	7 (1,3%)	0,22 (0,07; 0,65) p=0,0063	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT=101 (51; 3358) p=0,0434

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		PBOs ²		TLAIV vs PBOs		PBOe ³		TLAIV vs PBOe	
	N ¹	n* (%)	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki										
Zakażenie górnych dróg oddechowych	964	67 (7,0%)	1447	88 (6,1%)	1,14 (0,84; 1,55) p=0,3943	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4001	484	41 (8,5%)	0,82 (0,57; 1,19) p=0,2984	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,3131
Gorączka	964	64 (6,6%)	1447	98 (6,8%)	0,98 (0,72; 1,33) p=0,8979	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,8977	484	34 (7,0%)	0,95 (0,63; 1,41) p=0,7827	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,7846
Katar	964	50 (5,2%)	1447	72 (5,0%)	1,04 (0,73; 1,48) p=0,8169	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,8177	484	26 (5,4%)	0,97 (0,61; 1,53) p=0,8815	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,8822
Kaszel	964	31 (3,2%)	1447	54 (3,7%)	0,86 (0,56; 1,33) p=0,5015	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4947	484	21 (4,3%)	0,74 (0,43; 1,28) p=0,2797	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,3013
Zapalenie oskrzeli	964	22 (2,3%)	1447	32 (2,2%)	1,03 (0,60; 1,76) p=0,9085	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9088	484	12 (2,5%)	0,92 (0,46; 1,84) p=0,8152	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,8176
Zapalenie ucha środkowego	964	17 (1,8%) ⁵	1447	26 (1,8%)	0,98 (0,54; 1,80) p=0,9517	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9516	484	16 (3,3%) ⁵⁶	0,53 (0,27; 1,05) p=0,0676	-0,02 (-0,03; 0,00) p=0,0924
Zapalenie gardła	964	16 (1,7%)	1447	19 (1,3%)	1,26 (0,65; 2,45) p=0,4866	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,4956	484	6 (1,2%)	1,34 (0,53; 3,40) p=0,5394	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,5180
Cielesny dyskomfort	964	15 (1,6%)	1447	14 (1,0%)	1,61 (0,78; 3,32) p=0,1982	0,01 (0,00; 0,02) p=0,2149	484	3 (0,6%)	2,51 (0,73; 8,63) p=0,1440	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0801
Biegunka	964	10 (1,0%)	1447	17 (1,2%)	0,88 (0,41; 1,92) p=0,7535	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,7503	484	6 (1,2%)	0,84 (0,31; 2,29) p=0,7285	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,7358
Nieżyt żołądka i jelit	964	10 (1,0%)	1447	16 (1,1%)	0,94 (0,43; 2,06) p=0,8735	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8727	484	3 (0,6%)	1,67 (0,46; 6,05) p=0,4324	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,3878
Wymioty	964	6 (0,6%)	1447	19 (1,3%)	0,47 (0,19; 1,18) p=0,1095	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,0781	484	3 (0,6%)	1,00 (0,25; 4,00) p=0,9953	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9953

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		PBOs ²		TLAIV vs PBOs		PBOe ³		TLAIV vs PBOe	
	N ¹	n* (%)	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Drugi sezon⁴										
Gorączka	1461	83 (5,7%)	741	39 (5,3%)	1,08 (0,75; 1,56) p=0,6858	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,6819	nd.	nd.	nd.	nd.
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1461	73 (5,0%)	741	35 (4,7%)	1,06 (0,71; 1,57) p=0,7792	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,7772	nd.	nd.	nd.	nd.
Katar	1461	56 (3,8%)	741	30 (4,0%)	0,95 (0,61; 1,46) p=0,8051	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,8067	nd.	nd.	nd.	nd.
Kaszel	1461	41 (2,8%)	741	18 (2,4%)	1,16 (0,67; 2,00) p=0,6051	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,5962	nd.	nd.	nd.	nd.
Zapalenie gardła	1461	20 (1,4%)	741	12 (1,6%)	0,85 (0,42; 1,72) p=0,6428	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,6514	nd.	nd.	nd.	nd.
Zapalenie oskrzeli	1461	18 (1,2%)	741	4 (0,5%)	2,28 (0,78; 6,72) p=0,1342	0,01 (0,00; 0,01) p=0,0794	nd.	nd.	nd.	nd.
Zapalenie ucha środkowego	1461	16 (1,1%) ⁵	741	14 (1,9%) ⁵	0,58 (0,28; 1,18) p=0,1332	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,1631	nd.	nd.	nd.	nd.
Nieżyt żołądka i jelit	1461	15 (1,0%)	741	4 (0,6%)	1,90 (0,63; 5,71) p=0,2517	0,00 (0,00; 0,01) p=0,1964	nd.	nd.	nd.	nd.
Skurcz oskrzeli	1461	10 (0,7%)	741	9 (1,2%)	0,56 (0,23; 1,38) p=0,2097	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,2456	nd.	nd.	nd.	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*;

2 dane dla grupy określonej w publikacji *Bracco 2009* jako *saline placebo*;

3 dane dla grupy określonej w publikacji *Bracco 2009* jako *excipient placebo*;

4 w drugim roku pacjenci otrzymywali PBOs;

5 dane przedstawiono również w publikacji *Block 2011* jako AEs występujące w ciągu 10 dni po podaniu szczepionki;

6 w publikacji *Block 2011* raportowano inne odsetki, TLAIV vs PBO 1,8% vs 2,2%, p= 0,113.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Pierwszy sezon

Jak podali autorzy publikacji *Bracco 2009*, w ciągu pierwszego roku w trakcie pierwszych 11 dni po podaniu były gorączka, zakażenia górnych dróg oddechowych, katar i kaszel. Dla żadnego z ocenianych najczęstszych AEs nie stwierdzono znamienych różnic dla ryzyka względnego ich wystąpienia pomiędzy grupami TLAIV vs PBOs, zarówno w przypadku podania 1 jak i 2 z dawek. Dla porównania TLAIV vs PBOe odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania nieżytu żołądka i jelit po podaniu pierwszej z dawek – zdarzenie to odnotowywano rzadziej w grupie TLAIV vs PBOe, 0,3% vs 1,3%, RR = 0,22 (95% CI: 0,07; 0,65), NNH = 101 (95% CI: 51; 3358), p = 0,0434.

Drugi sezon

W trakcie drugiego roku badania najczęstszymi AEs odnotowywanymi w ciągu 28 dni po podaniu były zakażenia górnych dróg oddechowych, katar, gorączka i kaszel. Dla żadnego z ocenianych najczęstszych AEs nie stwierdzono znamienych różnic dla ryzyka względnego ich wystąpienia pomiędzy grupami TLAIV vs PBOs lub TLAIV vs PBOe.

6.5.5.4 SAEs

Informacje dotyczące częstości występowania jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowywanych w próbie *Bracco 2009* podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009* – SAEs.

Jakiegokolwiek AEs	TLAIV		PBOs ¹		TLAIV vs PBOs		PBOe ²		TLAIV vs PBOe	
	N	n* (%)	N	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pierwszy sezon, dane dla TLAIV1d³										
Jakiegokolwiek AEs	1064	53 (5,0%)	526	22 (4,1%)	1,19 (0,73; 1,94) p=0,4809	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4672	546	19 (3,5%)	1,43 (0,86; 2,39) p=0,1713	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,1448
Pierwszy sezon, dane dla TLAIV2d³										
Jakiegokolwiek AEs O ²	1067	41 (3,8%)	526	22 (4,1%)	0,92 (0,55; 1,53) p=0,7433	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,7467	484	16 (3,3%)	1,16 (0,66; 2,05) p=0,6034	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,5927
Drugi sezon⁴										
Jakiegokolwiek AEs	1461	23 (1,6%)	741	18 (2,4%)	0,65 (0,35; 1,19) p=0,1637	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,1902	nd.	nd.	nd.	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 dane dla grupy określonej w publikacji *Bracco 2009* jako *saline placebo*;

2 dane dla grupy określonej w publikacji *Bracco 2009* jako *excipient placebo*;

3 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z diagramu przepływu pacjentów w przedstawionego na schemacie 2 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*;

4 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*; w drugim roku pacjenci otrzymywali PBOs;

TLAIV1d grupa pacjentów otrzymujących 1 dawkę TLAIV a następnie PBOs;

TLAIV2d grupa pacjentów otrzymujących 2 dawki TLAIV.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Ogółem, do najczęstszych SAEs występujących u pacjentów z próby *Bracco 2009* należały zdarzenia związane z układem oddechowym. SAEs uznane za mające związek z leczeniem odnotowano u 29 pacjentów; najczęściej występowały zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików i zapalenie oskrzeli.

Pierwszy sezon

Jak podali autorzy publikacji *Bracco 2009* w ciągu pierwszego roku ≥ 1 SAEs odnotowano u 5,0% pacjentów z grupy otrzymującej 2 dawki TLAIV, 3,8% z grupy otrzymującą 1 dawkę TLAIV oraz 4,1% pacjentów z grupy otrzymującej 1 dawkę PBOs lub dwie dawki PBOs oraz u 3,5% pacjentów z grupy otrzymującej 1 dawkę PBOe oraz 3,3% . W żadnym z analizowanych przypadków różnice ryzyka względnego pomiędzy grupami TLAIV vs PBO nie były istotne statystycznie.

Drugi sezon

W trakcie drugiego roku badania ≥ 1 SAEs odnotowano u 1,6% pacjentów z grupy TLAIV oraz 2,4% pacjentów z grupy PBO.

6.5.5.5 Zgony

W próbie *Bracco 2009* odnotowano trzy zgony: dwa z nich były wynikiem wypadku, natomiast trzeci zgon spowodowany był posocznicą wywołaną zakażeniem *E. coli* zdiagnozowanym 18 dni po podaniu drugiej dawki LAIV w pierwszym roku próby. Żaden ze zgonów nie został zaklasyfikowany jako związany z ocenianym leczeniem.

6.5.6 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Tam 2007*

Ocena bezpieczeństwa prowadzona była na podstawie danych gromadzonych przez rodziców/opiekunów prawnych przez 11 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO (włączając dzień podania). Raportowano także AEs występujące po tym okresie. AE było uznane za klinicznie istotne jeśli spełniało kryteria: 1) zdarzenia wymagające podania leków na receptę lub wydawanych bez recepty w ciągu 11 dni od podania, 2) jakiegokolwiek zdarzenie wymagające niezaplanowanej protokołem wizyty lekarskiej i/lub konsultacji w ciągu 11 dni od podania, 3) zdarzenia prowadzące do przerwania udziału w badaniu, 4) jakiegokolwiek inne zdarzenie klinicznie istotne występujące w dowolnym momencie badania. Ciężkie

zdarzenia niepożądane, w tym hospitalizacje, były oceniane od momentu rozpoczęcia do zakończenia badania. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę.

6.5.6.1 Przypadki reakcji na szczepienie

W badaniu *Tam 2007* oceniano częstość występowania przypadków reaktywności. Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Tam 2007* – przypadki reakcji na szczepienie.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Pierwszy sezon, pierwsza dawka						
Gorączka 37,5 °C ¹	1770	393 (22,2%)	1188	209 (17,6%)	1,25 (1,08; 1,45) p=0,0037	0,04 (0,02; 0,07) NNH=23 (14; 66) p=0,0028
Gorączka 38,6 °C ¹	1776	87 (4,9%)	1171	48 (4,1%)	1,20 (0,85; 1,69) p=0,3108	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,3011
Gorączka 40,0 °C ¹	1667	5 (0,3%)	1000	2 (0,2%)	1,50 (0,29; 7,72) p=0,6277	0,00 (0,00; 0,00) p=0,6077
Katar lub wydzielina z nosa	1856	1151 (62,0%)	1244	647 (52,0%)	1,19 (1,12; 1,27) p<0,0001	0,10 (0,06; 0,14) NNH=10 (8; 16) p<0,0001
Kaszel	1848	630 (34,1%)	1246	481 (38,6%)	0,88 (0,80; 0,97) p=0,0099	-0,05 (-0,08; -0,01) NNT=23 (13; 96) p=0,0106
Wymioty	1843	282 (15,3%)	1240	212 (17,1%)	0,89 (0,76; 1,05) p=0,1820	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,1863
Zmniejszenie aktywności (apatia)	1851	248 (13,4%)	1243	133 (10,7%)	1,25 (1,03; 1,53) p=0,0260	0,03 (0,00; 0,05) NNH=38 (20; 262) p=0,0224
Obniżenie apetytu	1851	448 (24,2%)	1244	245 (19,7%)	1,23 (1,07; 1,41) p=0,0035	0,05 (0,02; 0,07) NNH=23 (14; 65) p=0,0027
Drażliwość	1846	445 (24,1%)	1244	265 (21,3%)	1,13 (0,99; 1,29) p=0,0705	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0667
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	1854	395 (21,3%)	1239	228 (18,4%)	1,16 (1,00; 1,34) p=0,0497	0,03 (0,00; 0,06) NNH=35 (18; 1919) p=0,0460
Jakiegolwiek AE ²	1838	1397 (76,0%)	1224	851 (69,5%)	1,09 (1,04; 1,14) p=0,0001	0,06 (0,03; 0,10) NNH=16 (11; 31) p<0,0001

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Pierwszy sezon, druga dawka						
Gorączka 37,5 °C ¹	1586	241 (15,2%)	1093	164 (15,0%)	1,01 (0,84; 1,22) p=0,8922	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,8921
Gorączka 38,6 °C ¹	1600	64 (4,0%)	1079	41 (3,8%)	1,05 (0,72; 1,55) p=0,7935	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,7924
Gorączka 40,0 °C ¹	1667	5 (0,3%)	1000	4 (0,4%)	0,75 (0,20; 2,79) p=0,6673	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,6772
Katar lub wydzielina z nosa	1661	827 (49,8%)	1118	510 (45,6%)	1,09 (1,01; 1,18) p=0,0324	0,04 (0,00; 0,08) NNH=24 (13; 257) p=0,0306
Kaszel	1656	568 (34,3%)	1116	374 (33,5%)	1,02 (0,92; 1,14) p=0,6683	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6676
Wymioty	1653	195 (11,8%)	1114	127 (11,4%)	1,03 (0,84; 1,28) p=0,7499	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7491
Zmniejszenie aktywności (apatia)	1663	133 (8,0%)	1116	96 (8,6%)	0,93 (0,72; 1,20) p=0,5698	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,5724
Obniżenie apetytu	1657	275 (16,6%)	1120	214 (19,1%)	0,87 (0,74; 1,02) p=0,0878	-0,03 (-0,05; 0,00) p=0,0916
Drażliwość	1656	260 (15,7%)	1113	167 (15,0%)	1,05 (0,87; 1,25) p=0,6194	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6178
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	1650	231 (14,0%)	1116	163 (14,6%)	0,96 (0,80; 1,15) p=0,6546	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6558
Jakiegokolwiek AE ²	1622	1030 (63,5%)	1110	657 (59,2%)	1,07 (1,01; 1,14) p=0,0243	0,04 (0,01; 0,08) NNH=24 (13; 170) p=0,0231
Drugi sezon³						
Gorączka 37,5 °C ¹	1344	242 (18,0%)	1329	218 (16,4%)	1,10 (0,93; 1,30) p=0,2727	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2722
Gorączka 38,6 °C ¹	1348	62 (4,6%)	1340	67 (5,0%)	0,92 (0,66; 1,29) p=0,6272	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,6271
Gorączka 40,0 °C ¹	1333	4 (0,3%)	1200	6 (0,5%)	0,60 (0,17; 2,12) p=0,4281	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,4290
Katar lub wydzielina z nosa	1352	838 (62,0%)	1341	743 (55,4%)	1,12 (1,05; 1,19) p=0,0006	0,07 (0,03; 0,10) NNH=16 (10; 35) p=0,0005
Kaszel	1350	567 (42,0%)	1337	543 (40,6%)	1,03 (0,94; 1,13) p=0,4655	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4654
Wymioty	1346	210 (15,6%)	1336	187 (14,0%)	1,11 (0,93; 1,34) p=0,2423	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2418
Zmniejszenie aktywności	1354	134 (9,9%)	1333	120 (9,0%)	1,10 (0,87; 1,39)	0,01 (-0,01; 0,03)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
(apatia)					p=0,4284	p=0,4280
Obniżenie apetytu	1347	295 (21,9%)	1340	268 (20,0%)	1,10 (0,95; 1,27) p=0,2264	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,2260
Drażliwość	1349	228 (16,9%)	1333	208 (15,6%)	1,08 (0,91; 1,29) p=0,3627	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,3624
Ból brzucha	1352	146 (10,8%)	1340	142 (10,6%)	1,02 (0,82; 1,27) p=0,8655	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,8655
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	1352	246 (18,2%)	1338	198 (14,8%)	1,23 (1,04; 1,46) p=0,0180	0,03 (0,01; 0,06) NNH=30 (17; 168) p=0,0175
Jakiegokolwiek AE ²	1352	999 (73,9%)	1335	936 (70,1%)	1,05 (1,01; 1,10) p=0,0294	0,04 (0,00; 0,07) NNH=27 (14; 260) p=0,0291

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 temperatura w pachwinach (równoważne punkty odcięcia gorączki były stosowane dla temperatur uzyskanych doustnie lub doodbytniczo);

2 nie uwzględnia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych;

3 dane dla pacjentów, którzy otrzymali TLAIV wyłącznie w drugim roku analizowano łącznie z danymi dla pacjentów otrzymujących TLAIV zarówno w pierwszym jak i drugim roku.

Pierwszy sezon, pierwsza dawka

Jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych) występowały znamiennie częściej po podaniu TLAIV vs PBO, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,14), NNH = 16 (95% CI: 11; 31), p < 0,0001.

Spośród analizowanych przypadków reaktogenności istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla gorączki z temperaturą w wysokości 37,5°C, RR = 1,25 (95% CI: 1,08; 1,45), NNH = 23 (95% CI: 14; 66), p = 0,0028; kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,19 (95% CI: 1,12; 1,27), NNH = 10 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001; zmniejszenia aktywności, RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,53), NNH = 38 (95% CI: 20; 262), p = 0,0224; obniżenia apetytu, RR = 1,23 (95% CI: 1,07; 1,41), NNH = 23 (95% CI: 14; 65), p = 0,0027; oraz konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,16 (95% CI: 1,00; 1,34), NNH = 35 (95% CI: 18; 1919), p = 0,0460.

Podanie szczepionki TLAIV vs PBO wiązało się ze znamiennym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia kaszlu, RR = 0,88 (95% CI: 0,80; 0,97), NNH = 23 (95% CI: 13; 96), p = 0,0106.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Pierwszy sezon, druga dawka

Również po podaniu drugiej z dawek znamienne częściej odnotowywano jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych) po podaniu TLAIV vs PBO, RR = 1,07 (95% CI: 1,01; 1,14), NNH = 24 (95% CI: 13; 170), p = 0,0231. Spośród reakcji na szczepienie istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV + vs PBO odnotowano dla kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,18), NNH = 24 (95% CI: 13; 257), p = 0,0306.

Drugi sezon

Podobnie, w drugim roku w grupie TLAIV vs PBO znamienne częściej odnotowywano jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadek reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych), RR = 1,05 (95% CI: 1,01; 1,10), NNH = 27 (95% CI: 14; 260), p = 0,0291. Spośród reakcji na szczepienie istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV + vs PBO odnotowano dla: kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,12 (95% CI: 1,05; 1,19), NNH = 16 (95% CI: 10; 35), p = 0,0005 oraz konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,23 (1,04; 1,46), NNH = 30 (17; 168), p = 0,0175.

6.5.6.2 Zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 11 dni od szczepienia

Spośród zdarzeń niepożądanych odnotowywanych w próbie *Tam 2007* po podaniu pierwszej dawki w pierwszym roku w grupie TLAIV vs PBO istotnie częściej występowała gorączka, 15,4% vs 11,7%, p = 0,003, natomiast po podaniu drugiej z dawek nie odnotowywano znamienych różnic dla żadnego z AEs. Podobnie, w drugim roku AE występującym znamienne częściej wśród pacjentów z grupy TLAIV vs PBO była gorączka, 12,7% vs 9,8%, p = 0,017.

W publikacji *Block 2011* przedstawiono również dane na temat częstości występowania ostrego zapalenia ucha środkowego w badaniu *Tam 2007*. Po podaniu pierwszej dawki w pierwszym roku AEs to wystąpiło u 0,1% vs 0,1% pacjentów z grup TLAIV vs PBO (p > 0,99), natomiast po podaniu drugiej z dawek u odpowiednio 0,1% vs 0,3% (p = 0,309). W drugim roku zdarzenie to raportowano z częstością 2,6% vs 2,8% w grupach TLAIV vs PBO (p > 0,99).

6.5.6.3 SAEs

W pierwszym roku ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowywano rzadko w obu grupach, a różnice w częstości ich występowania nie były znamienne ($p = 0,516$). Najczęściej odnotowywano skurcz oskrzeli (7 przypadków w grupie TLAIV i 3 w grupie PBO), zapalenie oskrzeli (3 TLAIV vs 2 PBO) i nieżyt nosa (3 TLAIV vs 0 PBO). W drugim roku odnotowano jedno ciężkie zdarzenie niepożądane – jedno z dzieci było hospitalizowane z powodu zapalenia płuc 6 dni po podaniu szczepionki TLAIV.

6.5.6.4 Przerwanie leczenia z powodu AEs

W badaniu *Tam 2007* odnotowano jeden przypadek przerwania leczenia związanego z zdarzeniami niepożądanymi – w pierwszym roku badania u 20-miesięcznej dziewczynki 2 dni po podaniu TLAIV rozwinęła się gorączka utrzymująca się przez 3 dni, która została uznana za możliwie związaną z badaną szczepionką.

6.5.6.5 Zgony

W trakcie badania *Tam 2007* odnotowano dwa zgony, oba w pierwszym roku jego trwania. Jedno dziecko zmarło z nieznanego przyczyny po krótkiej chorobie około 4 miesiące po przyjęciu drugiej dawki placebo. Drugie dziecko zmarło w wyniku przypadkowego utonięcia w 15 dni po otrzymaniu pierwszej dawki TLAIV. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z przyjmowanym leczeniem.

6.5.7 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006*

Ocena bezpieczeństwa prowadzona była na podstawie danych gromadzonych przez rodziców/opiekunów prawnych przez 11 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO (włączając dzień podania). Raportowano także AEs występujące po tym okresie. AE było uznane za klinicznie istotne jeśli spełniało kryteria: 1) zdarzenia wymagające podania leków na receptę lub wydawanych bez recepty w ciągu 11 dni od podania, 2) jakiegokolwiek zdarzenie wymagające niezaplanowanej protokołem wizyty lekarskiej i/lub konsultacji w ciągu 11 dni od podania, 3) zdarzenia prowadzące do przerwania udziału w badaniu, 4) jakiegokolwiek inne zdarzenie klinicznie istotne występujące w dowolnym momencie badania. Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym hospitalizacje, były oceniane od momentu rozpoczęcia do zakończenia badania.

Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę. W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawkowanie pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę TLAIV byli oceniani w ramach grupy TLAIV, natomiast w grupie PBO uwzględniano wyłącznie pacjentów otrzymujących PBO.

6.5.7.1 Przypadki reakcji na szczepienie

W badaniu ocenie poddano częstość występowania reakcji reaktywności. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006* – przypadki reakcji na szczepienie.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Pierwszy sezon, pierwsza dawka						
Gorączka $\geq 37,5$ °C ¹	919	294 (32,0%)	601	167 (27,8%)	1,15 (0,98; 1,35) p=0,0837	0,04 (0,00; 0,09) p=0,0784
Gorączka $\geq 38,6$ °C ¹	890	65 (7,3%)	575	42 (7,3%)	1,00 (0,69; 1,45) p=0,9994	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9994
Gorączka $\geq 40,0$ °C ¹	889	8 (0,9%)	500	2 (0,4%)	2,25 (0,48; 10,55) p=0,3039	0,00 (0,00; 0,01) p=0,2387
Katar lub wydzielina z nosa	1021	840 (82,3%)	682	514 (75,4%)	1,09 (1,04; 1,15) p=0,0008	0,07 (0,03; 0,11) NNH=15 (10; 35) p=0,0007
Ból gardła ²	875	98 (11,2%)	610	72 (11,8%)	0,95 (0,71; 1,26) p=0,7193	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7205
Kaszel	964	541 (56,1%)	656	373 (56,9%)	0,99 (0,90; 1,08) p=0,7679	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7682
Wymioty	922	153 (16,6%)	634	109 (17,2%)	0,97 (0,77; 1,21) p=0,7566	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7573
Zmniejszenie aktywności (apatia)	929	224 (24,1%)	641	132 (20,6%)	1,17 (0,97; 1,42) p=0,1038	0,04 (-0,01; 0,08) p=0,0979
Obniżenie apetytu	950	358 (37,7%)	643	234 (36,4%)	1,04 (0,91; 1,18) p=0,6013	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,6000
Drażliwość	925	371 (40,1%)	635	242 (38,1%)	1,05 (0,93; 1,19) p=0,4289	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,4265
Ból głowy ²	240	36 (15,0%)	169	15 (8,9%)	1,69 (0,96; 2,99) p=0,0708	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0540
Dreszcze	229	16 (7,0%)	170	19 (11,2%)	0,63 (0,33; 1,18) p=0,1469	-0,04 (-0,10; 0,02) p=0,1550
Ból mięśni	222	22 (9,9%)	162	12 (7,4%)	1,34 (0,68; 2,62)	0,03 (-0,03; 0,08)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
					p=0,3971	p=0,3838
Profilaktyczne podanie leków przeciwgorączkowych	820	146 (17,8%)	571	105 (18,4%)	0,97 (0,77; 1,21) p=0,7804	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7810
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	839	224 (26,7%)	570	134 (23,5%)	1,14 (0,94; 1,37) p=0,1794	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,1733
Jakiegokolwiek AE ³	961	933 (97,1%)	616	596 (96,8%)	1,00 (0,99; 1,02) p=0,7104	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,7103
Pierwszy sezon, druga dawka						
Gorączka ≥ 37,5 °C ¹	824	257 (31,2%)	554	180 (32,5%)	0,96 (0,82; 1,12) p=0,6101	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,6114
Gorączka ≥ 38,6 °C ¹	809	89 (11,0%)	537	58 (10,8%)	1,02 (0,75; 1,39) p=0,9081	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,9079
Gorączka ≥ 40,0 °C ¹	800	4 (0,5%)	500	3 (0,6%)	0,83 (0,19; 3,71) p=0,8108	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8144
Katar lub wydzielina z nosa	905	659 (72,8%)	608	428 (70,4%)	1,03 (0,97; 1,10) p=0,3085	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,3065
Ból gardła ²	807	92 (11,4%)	546	65 (11,9%)	0,96 (0,71; 1,29) p=0,7761	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7770
Kaszel	878	498 (56,7%)	597	334 (55,9%)	1,01 (0,93; 1,11) p=0,7691	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,7688
Wymioty	824	112 (13,6%)	566	77 (13,6%)	1,00 (0,76; 1,31) p=0,9949	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9949
Zmniejszenie aktywności (apatia)	821	202 (24,6%)	569	140 (24,6%)	1,00 (0,83; 1,21) p=0,9999	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9999
Obniżenie apetytu	869	293 (33,7%)	582	196 (33,7%)	1,00 (0,86; 1,16) p=0,9874	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9874
Drażliwość	844	266 (31,5%)	565	178 (31,5%)	1,00 (0,85; 1,17) p=0,9962	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9962
Ból głowy ²	250	28 (11,2%)	168	20 (11,9%)	0,94 (0,55; 1,61) p=0,8245	-0,01 (-0,07; 0,06) p=0,8255
Dreszcze	247	23 (9,3%)	169	15 (8,9%)	1,05 (0,56; 1,95) p=0,8796	0,00 (-0,05; 0,06) p=0,8790
Ból mięśni	241	19 (7,9%)	162	11 (6,8%)	1,16 (0,57; 2,37) p=0,6824	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,6776
Profilaktyczne podanie leków przeciwgorączkowych	784	138 (17,6%)	518	99 (19,1%)	0,92 (0,73; 1,16) p=0,4889	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,4923
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	795	213 (26,8%)	516	147 (28,5%)	0,94 (0,79; 1,12) p=0,5006	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,5031
Jakiegokolwiek AE ³	800	764 (95,5%)	529	504 (95,3%)	1,00 (0,98; 1,03) p=0,8480	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,8480

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Drugi sezon						
Gorączka $\geq 37,5$ °C ¹	588	133 (22,6%)	394	86 (21,8%)	1,04 (0,82; 1,32) p=0,7705	0,01 (-0,05; 0,06) p=0,7696
Gorączka $\geq 38,6$ °C ¹	571	48 (8,4%)	387	29 (7,5%)	1,12 (0,72; 1,75) p=0,6107	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6065
Gorączka $\geq 40,0$ °C ¹	667	2 (0,3%)	385	5 (1,3%)	0,23 (0,05; 1,18) p=0,0789	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,1041
Katar lub wydzielina z nosa	631	423 (67,0%)	437	268 (61,3%)	1,09 (1,00; 1,20) p=0,0590	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0561
Ból gardła ²	600	72 (12,0%)	424	56 (13,2%)	0,91 (0,66; 1,26) p=0,5647	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,5676
Kaszel	630	306 (48,6%)	433	196 (45,3%)	1,07 (0,94; 1,22) p=0,2919	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,2882
Wymioty	613	65 (10,6%)	423	47 (11,1%)	0,95 (0,67; 1,36) p=0,7959	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7967
Zmniejszenie aktywności (apatia)	608	124/ (204%)	426	80 (18,8%)	1,09 (0,84; 1,40) p=0,5215	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,5182
Obniżenie apetytu	615	174 (28,3%)	425	117 (27,5%)	1,03 (0,84; 1,25) p=0,7877	0,01 (-0,05; 0,06) p=0,7872
Drażliwość	602	139 (23,1%)	415	100 (24,1%)	0,96 (0,77; 1,20) p=0,7095	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7105
Profilaktyczne podanie leków przeciwgorączkowych	576	91 (15,8%)	398	49 (12,3%)	1,28 (0,93; 1,77) p=0,1301	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,1197
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	569	112 (19,7%)	392	69 (17,6%)	1,12 (0,85; 1,47) p=0,4188	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,4134
Jakiegokolwiek AE ³	621	500 (80,5%)	428	338 (79,0%)	1,02 (0,96; 1,09) p=0,5429	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,5420

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 temperatura w pachwinach (równoważne punkty odjęcia gorączki były stosowane dla temperatur uzyskanych doustnie lub doodbytniczo);

2 nie wszystkie dzieci były w stanie zwerbalizować oceniany objaw;

3 nie uwzględnia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych.

Pierwszy sezon, pierwsza dawka

Spśród reakcji na szczepienie istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,15), NNH = 15 (95% CI: 10; 35), p = 0,0007. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń różnice w częstości ich występowania nie były znamienne.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Jak podali autorzy publikacji *Vesikari 2006* u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano dreszcze, 0,0% vs 16,7%, $p = 0,029$.

Pierwszy sezon, druga dawka

Żadna z pośród analizowanych przypadków reaktogenności nie różniła się częstością występowania pomiędzy grupami interwencji i kontroli.

Jak podali autorzy publikacji *Vesikari 2006* u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie częściej obserwowano katar lub wydzielinę z nosa, 81,3% vs 74,6%, $p = 0,035$.

Drugi sezon

Częstość występowania reakcji na szczepienie w drugim roku badania *Vesikari 2006* nie różniła się znamienne pomiędzy grupami TLAIV i PBO.

6.5.7.2 Zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 11 dni od szczepienia

Odsetki pacjentów, u których odnotowano ≥ 1 zdarzenie niepożądane w ciągu 11 dni od szczepienia 1 dawką w pierwszym roku badania *Vesikari 2006* były zbliżone w grupie TLAIV i PBO, odpowiednio 36,4% i 35,4% pacjentów, $p = 0,688$.

W grupach TLAIV i PBO najczęściej odnotowywano gorączkę (8,7% vs 7,2%), nieżyt nosa (8,2% vs 8,0%), kaszel (6,4% vs 7,9%), zapalenie ucha środkowego (5,8% i 4,0%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (4,3% i 4,6%). W publikacji *Block 2011* sprecyzowano, że ostre zapalenie ucha środkowego (w publikacji podano, że zdarzenie to oceniano w okresie 10 dni od podania szczepionki) w pierwszym roku, dotyczyło 5,8% vs 4,0% pacjentów po podaniu pierwszej z dawek ($p = 0,100$) oraz 4,7% vs 4,7% pacjentów po podaniu drugiej z dawek ($p > 0,99$), odpowiednio w grupach TLAIV vs PBO, natomiast w drugim roku zdarzenie to wystąpiło u 2,6% i 2,8% pacjentów z wymienionych grup ($p > 0,99$).

Wśród pacjentów w wieku 6 do < 12 miesięcy najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi po podaniu pierwszej dawki TLAIV i PBO były: biegunka (5,6% i 2,9%), skurcz oskrzeli (0,0% i 5,7%), kaszel (5,6% i 4,3%), nieżyt nosa (9,6% i 4,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (9,6% i 7,1%),

gorączka (15,2% i 11,4%) oraz zapalenie ucha środkowego (9,6% i 5,7%). Po podaniu drugiej z dawek w pierwszym roku oraz w trakcie drugiego roku profil bezpieczeństwa w ciągu 11 dni od szczepienia był zbliżony. Jak podali autorzy publikacji *Vesikari 2006* różnice w częstości występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych nie były istotne statystycznie, z wyjątkiem skurczu oskrzeli po podaniu drugiej z dawek, $p = 0,016$.

Dodatkowo w publikacji *Belshe 2008* odnaleziono informację na temat zdarzeń niepożądanych występujących u > 1% pacjentów z grupy TLAIV, do których należało zapalenie ucha środkowego, odnotowane u 3% osób z grupy TLAIV vs 1% z grupy PBO.

6.5.7.3 Choroby dolnych dróg oddechowych zgłaszane jako AEs lub SAEs

Przypadki chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako AE były rzadkie, a ich częstość była zbliżona między grupami po podaniu pierwszej dawki (zapalenie płuc: 3 przypadki w grupie TLAIV vs 2 w grupie PBO; zapalenie oskrzeli: vs 5; zapalenie oskrzelików: 4 vs 2; skurcz oskrzeli: 7 vs 11) oraz drugiej dawki (zapalenie płuc: 6 przypadków w grupie TLAIV vs 4 w grupie PBO; zapalenie oskrzeli: 13 vs 15; zapalenie oskrzelików: 2 vs 4; skurcz oskrzeli: 8 vs 7, zakażenia dolnych dróg oddechowych: 1 vs 0).

Przypadki chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE w okresie od podania pierwszej dawki do zakończenia pierwszego okresu grypowego były zbliżone w ramionach interwencji i kontroli (zapalenie płuc 11 przypadków w grupie TLAIV vs 9 w grupie PBO, zapalenie oskrzeli: 3 vs 1, skurcz oskrzeli: 2 vs 2; zapalenie oskrzelików: 1 vs 2).

U dzieci w wieku od 6 do < 12 m.ż. do raportowanych przypadków chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE należały: zapalenie płuc (2 przypadki w grupie TLAIV vs 1 w grupie PBO), zapalenie oskrzeli (2 vs 0) oraz skurcz oskrzeli (1 vs 0).

W trakcie drugiego sezonu grypowego odnotowano 6 przypadków chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE, wszystkie w grupie TLAIV (zapalenie płuc $n = 5$ i skurcz oskrzeli $n = 1$).

6.5.7.4 SAEs

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako możliwe, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane ze szczepieniem odnotowano u 9 pacjentów z grupy TLAIV (zapalenie płuc i ostre zapalenie

ucha środkowego n = 2; odoskrzelowe zapalenie płuc n = 2; zapalenie płuc n = 1; zapalenie oskrzelików n = 1; zapalenie oskrzeli i płuc i ostre zapalenie ucha środkowego n = 1; idiopatyczna plamica małopłytkowa n = 1 odbiorca; gorączka, ostre zakażenie dróg oddechowych, odwodnienie i ostre zapalenie ucha środkowego n = 1) oraz u 5 pacjentów z grupy PBO (po jednym z odnotowanymi: zapaleniem płuc i zaparciem; kaszlem, świszczącym oddechem i konsolidacją płuc; zapaleniem płuc; idiopatyczną plamicą małopłytkową; nadwrażliwością, rumieniem i obrzękiem okołoooczodołowy).

W trakcie drugiego sezonu grypowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania SAEs pomiędzy grupami TLAIV i PBO. Dwa przypadki zapalenia płuc zaklasyfikowane jako SAEs uznano za możliwie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane ze szczepieniem.

6.5.7.5 Przerwanie leczenia z powodu AEs

W badaniu *Vesikari 2006* odnotowano cztery przypadki przerwania leczenia związanego z zdarzeniami niepożądanymi (2 w grupie TLAIV i 2 w grupie PBO). Trzy z nich uznano za niezwiązane ze stosowanym w badaniu leczeniem, a 1 (idiopatyczna plamica małopłytkowa w grupie OBO) została oceniona jako prawdopodobnie niezwiązana z interwencją stosowaną w próbie.

6.5.7.6 Zgony

Jak podali autorzy publikacji *Vesikari 2006* w trakcie badania nie odnotowano żadnego zgonu.

6.5.8 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a*

Ocena bezpieczeństwa prowadzona była na podstawie danych gromadzonych przez rodziców/opiekunów prawnych przez 21 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO, natomiast dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie 42 dni. Dodatkowo gromadzono dane na temat klinicznie istotnych AEs, przez które rozumiano: 1) zdarzenia, które wymagały przepisania leku w ciągu 21 dni po szczepieniu, 2) zdarzenia, które wymagały wizyty lekarskiej lub konsultacji w ciągu 21 dni po szczepieniu, oraz 3) zdarzenia, które spowodowały zakończenie udziału w badaniu lub jakiegokolwiek inne zdarzenie uznane za istotne klinicznie przez badacza, które wystąpiły w jakimkolwiek czasie w trakcie badania. Ocena bezpieczeństwa była prowadzona wśród wszystkich dzieci włączonych do badania, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki.

6.5.8.1 Przypadki reakcji na szczepienie

W poniższej tabeli podsumowano dane zaprezentowane w publikacji *Vesikari 2006a* dotyczące częstości występowania reakcji na szczepienie w okresie 10 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki.

Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a* – przypadki reakcji na szczepienie.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Gorączka ≥ 38 °C	84	43 (51,2%)	86	44 (51,2%)	1,00 (0,75; 1,34) p=0,9971	0,00 (-0,15; 0,15) p=0,9971
Gorączka $\geq 39,1$ °C	75	3 (4,0%)	77	8 (10,4%)	0,39 (0,11; 1,40) p=0,1464	-0,06 (-0,15; 0,02) p=0,1235
Kaszel	93	47 (50,5%)	97	49 (50,5%)	1,00 (0,76; 1,33) p=0,9976	0,00 (-0,14; 0,14) p=0,9976
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	96	77 (80,2%)	97	73 (75,3%)	1,07 (0,92; 1,24) p=0,4092	0,05 (-0,07; 0,17) p=0,4076
Ból gardła	92	11 (12,0%)	96	13 (13,5%)	0,88 (0,42; 1,87) p=0,7450	-0,02 (-0,11; 0,08) p=0,7444
Drażliwość	94	39 (41,5%)	95	32 (33,7%)	1,23 (0,85; 1,78) p=0,2702	0,08 (-0,06; 0,22) p=0,2665
Ból głowy	89	4 (4,5%)	94	3 (3,2%)	1,41 (0,32; 6,12) p=0,6478	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,6473
Dreszcze	91	4 (4,4%)	95	6 (6,3%)	0,70 (0,20; 2,39) p=0,5642	-0,02 (-0,08; 0,05) p=0,5599
Wymioty	95	6 (6,3%)	95	6 (6,3%)	1,00 (0,33; 2,99) p=1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p=1,0000
Ospałość	94	19 (20,2%)	94	21 (22,3%)	0,90 (0,52; 1,57) p=0,7217	-0,02 (-0,14; 0,10) p=0,7214
Bóle mięśni	87	2 (2,3%)	91	3 (3,3%)	0,70 (0,12; 4,07) p=0,6889	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,6858
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	95	13 (13,7%)	95	16 (16,8%)	0,81 (0,41; 1,59) p=0,5462	-0,03 (-0,13; 0,07) p=0,5447

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W okresie 10 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakiegokolwiek reakcji na szczepienie. Najczęstszymi objawami występującymi w grupie TLAIV i PBO były katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka ≥ 38 °C oraz kaszel. Gorączka z temperaturą $\geq 39,1$ °C występowała rzadko, częściej w grupie PBO.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

6.5.8.2 Klinicznie istotne AEs

W publikacji *Vesikari 2006a* zaprezentowano dane na temat klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych. Informacje dotyczące najczęstszych zdarzeń tego typu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a* – klinicznie istotne AEs.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N ¹	n* (%)	N ¹	n* (%)		
Zapalenie ucha środkowego	98	12 (12,2%)	99	16 (16,2%)	0,76 (0,38; 1,52) p=0,4334	-0,04 (-0,14; 0,06) p=0,4302
Kaszel	98	8 (8,2%)	99	8 (8,1%)	1,01 (0,39; 2,58) p=0,9831	0,00 (-0,08; 0,08) p=0,9831
Gorączka	98	7 (7,1%)	99	3 (3,0%)	2,36 (0,63; 8,85) p=0,2041	0,04 (-0,02; 0,10) p=0,1875
Katar	98	6 (6,1%)	99	8 (8,1%)	0,76 (0,27; 2,10) p=0,5942	-0,02 (-0,09; 0,05) p=0,5922
AEs związane z układem oddechowym	98	14 (14,3%)	99	16 (16,2%)	0,88 (0,46; 1,71) p=0,7143	-0,02 (-0,12; 0,08) p=0,7139

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 przyjęto liczebność pacjentów poddanych randomizacji do grup.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych zdarzeń tego typu należały zapalenie ucha środkowego, kaszel, gorączka, katar oraz zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym.

6.5.8.3 SAEs

W badaniu *Vesikari 2006a* oceniano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a* – SAEs.

SAEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N ¹	n (%*)	N ¹	n (%*)		
SAEs	98	2 (2,0%)	99	1 (1,0%)	2,02 (0,19; 21,92) p=0,5632	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5551

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 przyjęto liczebność pacjentów poddanych randomizacji do grup.

Podczas badania wystąpiły trzy poważne zdarzenia niepożądane: u jednego z pacjentów otrzymujących PBO wystąpiło ostre zapalenie krtani, u jednego pacjenta z grupy TLAIV odmiedniczkowe zapale-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

nie nerek, a u drugiego pacjenta z grupy TLAIV ostry nieżyt żołądka i jelit. Te trzy zdarzenia przez badaczy uznano za niezwiązane do podawania szczepionek. Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania SAEs nie były znamienne.

6.5.8.4 Przerwanie leczenia z powodu AEs

W badaniu *Vesikari 2006a* odnotowano jeden przypadek przerwania leczenia związanego z zdarzeniami niepożądanymi w grupie PBO.

Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a* – przerwanie leczenia z powodu AEs.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N ¹	n (%*)	N ¹	n (%*)		
AEs prowadzące do przerwania leczenia	98	0 (0,0%)	99	1 (1,0%)	0,34 (0,01; 8,17) p=0,5034	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,4734

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 przyjęto liczebność pacjentów poddanych randomizacji do grup.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości przerwania leczenia z powodu występujących zdarzeń niepożądanych.

6.5.9 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Zangwill 2001*

W publikacji *Zangwill 2001* przedstawiono ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci odsetków pacjentów z poszczególnym zdarzeniem. Autorzy nie podali jednak liczby pacjentów z poszczególnym zdarzeniem, a dla liczebności grup uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa jedynie zakres liczby pacjentów (94-100 pacjentów), co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy własnej. W związku z tym w poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie dane oryginalne z publikacji źródłowej.

Tabela 51. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Zangwill 2001*–AEs.

AEs	TLAIV grupa 1	TLAIV grupa 2	TLAIV grupa 3	TLAIV grupa 4	PBO
pierwsza dawka					
gorączka > 37,7°C	19%	17%	16%	26%	14%
katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	64% p<0,05	68% p<0,05	65% p<0,05	63% p < 0,05	49%
ból gardła	8%	7%	4%	4%	9%

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV grupa 1	TLAIV grupa 2	TLAIV grupa 3	TLAIV grupa 4	PBO
zmniejszona aktywność (apatia)	13%	20%	14%	21%	16%
kaszel	23%	33%	21%	15%	24%
ból głowy	6% p<0,05	10% p<0,05	11% p<0,05	8% p < 0,05	2%
ból mięśni	8%	7%	3%	6%	6%
dreszcze	6%	9%	2%	8%	8%
wymioty	11%	8%	8%	8%	9%
drażliwość	37%	35%	32%	35%	33%
druga dawka					
gorączka > 37,7°C	12%	12%	11%	7%	9%
katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	35%	39%	38%	27%	31%
ból gardła	5%	4%	7%	5%	6%
zmniejszona aktywność (apatia)	16%	22%	12%	9%	10%
kaszel	18%	22%	25%	16%	15%
ból głowy	5%	5%	5%	6%	4%
ból mięśni	3%	4%	3%	2%	3%
dreszcze	7% p<0,05	6% p<0,05	4% p<0,05	3%	0%
wymioty	8%	7%	5%	6%	4%
drażliwość	24%	26%	24%	21%	25%

Jak podali autorzy publikacji *Zangwill 2001* przedstawiono w każdej z grup TLAIV podanie szczepionki było dobrze tolerowane i bezpieczne. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa.

Po podaniu 1. dawki

Odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV i PBO, 63-68% w grupach TLAIV vs 49% PBO ($p < 0,05$ dla porównania wszystkich grup TLAIV vs PBO). Mediana czasu trwania tego AEs wynosiła 3,5 dnia. Znamienne różnice odnotowano także w częstości występowania bólu głowy w grupach 1-3 TLAIV vs PBO, 6-11% vs 2%, $p < 0,05$.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Po podaniu 2. dawki

Po podaniu drugiej z dawek szczepionek obserwowano ogólny trend zmniejszania się częstości występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych w obu grupach w porównaniu z pierwszą dawką. Odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania dreszczy w grupach 1-3 TLAIV vs PBO, 4-7% vs 0%, $p < 0,05$.

W trakcie badania *Zangwill 2001* nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z podaniem szczepionki.

7 TLAIV vs TIV – badania z randomizacją

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy badania z randomizacją oceniające porównanie TLAIV vs TIV: *Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007* oraz *Ilyushina 2015*. Dodatkowe wyniki z wymienionych prób odnaleziono w publikacjach: *Ambrose 2014*, *Ambrose 2014a*, *Belshe 2008*, *Block 2011* i *Heikkinen 2013* (dla badań *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*).

Do badania III fazy *Ashkenazi 2006* rekrutowano pacjentów w 114 ośrodkach na terenie 9 państw europejskich (w tym w Polsce) oraz Izraela w okresie od 4 października 2002 r. do 2 czerwca 2003 r. Do próby *Belshe 2007*, również stanowiącej badanie III fazy, rekrutowano pacjentów z 249 ośrodków (gabinetów lekarskich oraz przychodni podstawowej opieki zdrowotnej) w 16 krajach Europy i Bliskiego Wschodu (pochodziło z nich 45% badanych), Stanach Zjednoczonych (49% badanych) oraz 3 państwach azjatyckich (6% badanych). Do badania *Ilyushina 2015* rekrutowano pacjentów z 2 ośrodków na terenie Stanów Zjednoczonych.

Sponsorem prób *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* były Wyeth Vaccines Research oraz MedImmune, natomiast badania *Ilyushina 2015* Division of Intramural Research of the NIAID, National Institutes of Health; American Recovery and Reinvestment Act funding; Bill & Melinda Gates Foundation.

Zgromadzone w próbie *Belshe 2007* dane były opracowywane przez biostatystyka zatrudnionego przez sponsora badania, natomiast w próbach *Ashkenazi 2006* oraz *Ilyushina 2015* nie określono roli sponsora w opracowywaniu wyników.

W badaniu *Ashkenazi 2006* zakładano jako hipotezę zerową hipotezę równoważności (*noninferiority*), natomiast jako hipotezę alternatywną – hipotezę wyższości (*superiority*). Oszacowano, że aby z 90% mocą statystyczną wykryć brak różnic oraz z 80% mocą statystyczną różnice pomiędzy grupami należy włączyć do próby 1760 osób, po 880 do każdego z ramion. Przyjęto, że hipoteza równoważności będzie udowodniona, jeśli dolny zakres 90% przedziału ufności będzie przyjmował wartości powyżej -0,5, natomiast dla hipotezy wyższości, jeśli dolny zakres 95% przedziału ufności będzie przyjmował wartości powyżej 0. W próbie *Belshe 2007* oszacowano, że aby z ponad 90% mocą statystyczną wykryć wyższość szczepionki TLAIV nad TIV do badania należy włączyć grupę 8500 dzieci, zakładając, że częstość przypadków grypy w grupie TIV wyniesie 3,0% i w grupie TLAIV 1,8% (względna skuteczność na pozio-

mie 40%) oraz przyjmując, że dane wystarczające do opracowania wyników zostaną zebrane od 90% dzieci z populacji *per protocol*. W protokole badania sprecyzowano, że względna skuteczność odnosi się do względnego zmniejszenia częstości przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie i została zdefiniowana jako $(1 - RR) \times 100$; gdzie RR jest to obserwowana częstość przypadków w grupie TLAIV podzielona przez obserwowaną częstość w grupie TIV. Przedziały ufności zostały skonstruowane przy użyciu dokładnej metody dwumianowej dla wielu warstw, uwarunkowanej całkowitą liczbą przypadków, z korektą średniego prawdopodobieństwa. Metoda ta szacuje wspólne ryzyko względne dla wszystkich warstw i określa warunkowe maksimum dla szacowanego punktu wiarygodności z dokładnym przedziałem ufności, dostosowując go do czasu trwania obserwacji. W dalszej kolejności dane były stratyfikowane według wieku pacjentów w momencie podania pierwszej dawki (6-23, 24-35 i 36-59 miesięcy), wcześniejszego zaszczepienia przeciw grypie (tak/ nie), nawracającego świszczącego oddechu w wywiadzie (tak/ nie) i kraju zamieszkania. Jeśli dolna granica 95-procentowego przedziału ufności wynosiła $> -30\%$, uznawano za spełnione kryterium *noninferiority* dla względnej skuteczności, a następnie wykonano ocenę statystycznie dla kryterium *superiority* dla skuteczności względnej. Kryterium to było spełnione, jeśli dolna granica 95-procentowego przedziału ufności wynosiła $> 0\%$. Dla próby *Ilyushina 2015* nie przeprowadzono formalnego oszacowania liczebności populacji. Jak podali autorzy, badanie to nie miało na celu określenia wyższości (*superiority*) szczepionki TLAIV vs TIV, a jedynie ocenę immunogenności obu szczepionek oraz częstości i zakres wydalania wirusa (*virus shedding*). Z tego względu w niniejszym raporcie uwzględniono jedynie ocenę bezpieczeństwa.

W trakcie oceny skuteczności w badaniu *Ashkenazi 2006* zdefiniowano dwie populacje: mITT – dzieci, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki oraz *per-protocol* – dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepionki i u których nie odnotowano poważnego naruszenia protokołu badania. Ocena w populacji mITT była prowadzona na podstawie przypadków grypy występujących od dnia podania pierwszej dawki szczepionki do zakończenia okresu obserwacji (31 maja 2003 r.), natomiast w populacji *per-protocol* na podstawie przypadków grypy występujących w okresie od 15 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki lub od momentu rozpoczęcia sezonu grypowego, zależnie które występowało później. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono oddzielnie dla populacji składającej się z osób, które otrzymały 1 dawkę szczepionki (*dose 1 safety analysis population*) oraz dla osób po dwóch dawkach (*dose 2 safety analysis population*). W próbie *Belshe 2007* podstawową analizę skuteczności przeprowadzono w populacji *per-protocol* tj. wśród dzieci poddanych randomizacji, które nie miały poważnego narusze-

nia protokołu i obejmowała wszystkie potwierdzone hodowlami przypadki występujące ≥ 14 dni po ostatniej wymaganej dawce szczepionki. Analiza dla pierwszorzędowych punktów końcowych została dodatkowo przeprowadzona w populacji ITT. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie dzieci, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (populacja mITT). W próbie *Ilyushina 2015* analizy skuteczności prowadzono wśród 11 dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV oraz 15 dzieci, które otrzymały jedną dawkę TLAIV i jedną dawkę TIV, natomiast analizę bezpieczeństwa wśród wszystkich dzieci, dla których były dostępne dane. W ramach niniejszego raportu zostały jednak uwzględnione dane dla analizy bezpieczeństwa dla grupy otrzymujących po jednej lub dwie dawki TLAIV lub TIV.

Tabela 52. Charakterystyka metodyki badań oceniających porównanie TLAIV vs TIV.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Ashkenazi 2006</i> (D153-P514, NCT00192205)	<i>superiority</i>	IIA/2 (R2; B0; W0)	sezon grypowy 2002-2003	tak	TLAIV vs TIV: 1101 vs 1086	skuteczność: mITT ¹ , <i>per-protocol</i> ² , bezpieczeństwo ³	114 ośrodków w 10 krajach (w tym w Polsce)	Wyeth Vaccines Research, MedImmune
<i>Belshe 2007</i> (MI-CP11, NCT00128167)	<i>superiority</i>	IIA/4 (R2; B2; W0)	sezon grypowy 2004-2005	tak	TLAIV vs TIV: 4232 vs 4232	skuteczność: <i>per-protocol</i> ⁴ , ITT ⁵ ; bezpieczeństwo: mITT ¹	249 ośrodków w 20 krajach	Wyeth Vaccines Research, MedImmune ³
<i>Ilyushina 2015</i> (NCT01246999)	badanie eksploracyjne ⁷	IIA/1 (R1; B0; W0)	sezon grypowy 2010-2011 i 2011-2012	nie	TLAIV vs TIV ⁸ : 11 vs 3	założona ⁹	2 ośrodki w 1 kraju	Division of Intramural Research of the NIAID, National Institutes of Health; American Recovery and Reinvestment Act funding; Bill & Melinda Gates Foundation

NIAID – *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*;

- 1 dzieci poddane randomizacji, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki;
- 2 dzieci poddane randomizacji, które otrzymały dwie dawki szczepionki i u których nie odnotowano poważnego naruszenia protokołu badania;
- 3 ocena prowadzona w oddzielnie dla populacji składającej się osób, które otrzymały 1 dawkę szczepionki (*dose 1 safety analysis population*) oraz dla osób po dwóch dawkach (*dose 2 safety analysis population*);
- 4 dzieci poddane randomizacji, u których nie odnotowano poważnego naruszenia protokołu;
- 5 dodatkowa ocena dla pierwszorzędowych punktów końcowych;
- 6 pierwszy rok: 5 październik 2010 -31 styczeń 2011; drugi rok: 27 wrzesień 2011-1 luty 2012;
- 7 badanie miało na celu ocenę immunogenności obu szczepionek oraz częstości i zakresu wydalania wirusa (*virus shedding*);
- 8 11 dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV oraz 3 dzieci, które dwie dawki TIV;

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

9 analizy skuteczności prowadzono wśród 11 dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV oraz 15 dzieci, które otrzymały jedną dawkę TLAIV i jedną dawkę TIV, natomiast analizę bezpieczeństwa wśród wszystkich dzieci, dla których były dostępne dane. W ramach niniejszego raportu zostały jednak uwzględnione dane dla analizy bezpieczeństwa dla grupy otrzymujących po jednej lub dwie dawki TLAIV lub TIV.

W próbie *Ashkenazi 2006* randomizacji do ramion TLAIV i TIV poddano 1012 i 1086 osób, natomiast w badaniu *Belshe 2007* po 4232 osób do każdego z ramion. Z kolei w próbie *Ilyushina 2015* w pierwszym roku badania prowadzono randomizację do grup otrzymujących: dwie dawki TLAIV, dwie dawki TIV jedną dawkę TLAIV a następnie TIV, jedną dawkę TIV a następnie TLAIV, natomiast w drugim roku badania jedynie do grup, w których pacjenci otrzymywali dwie dawki TLAIV lub jedną dawkę TLAIV i jedną dawkę TIV. W publikacji *Ilyushina 2015* podano jedynie, że w badaniu uczestniczyło 34 dzieci, a analizy główne prowadzono wśród 11 dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV oraz 15 dzieci, które otrzymały jedną dawkę TLAIV i jedną dawkę TIV (nie uwzględniono danych pochodzących z obserwacji dzieci, które otrzymały dwie dawki TIV $n = 3$ oraz jedną dawkę TLAIV i $n = 2$). W ramach niniejszego raportu zostały uwzględnione dane dla analizy bezpieczeństwa dla grupy otrzymujących po jednej lub dwie dawki TLAIV lub TIV.

W przypadku wszystkich prób nie przedstawiono szczegółowo informacji na temat utraty pacjentów z badania (Tabela 53).

Tabela 53. Przepływ pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.

Badanie	Randomizacja (populacja ITT)	Pacjenci włączeni do oceny bezpieczeństwa	Wycofanie z badania							Ukończenie badania	Ukończenie leczenia	
			Ogółem	Brak skuteczności	AEs	Naruszenie protokołu	Utrata z obserwacji	Zgon	Inne			
<i>Ashkenazi 2006</i>	TLAIV	1101	TLAIV1d: 1067 TLAIV2d: 1029	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1101	1101
	TIV	1086	TIV1d: 1050 TIV2d: 1012	1 (<0,01%*)	bd.	1 (<0,01%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	1085	1085
<i>Belshe 2007</i>	TLAIV	4232	4179	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	TIV	4232	4173	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Ilyushina 2015</i>	TLAIV	34	TLAIV1d: 13 TLAIV2d: 11	3 (9%*)	bd.	bd.	bd.	1 (3%*)	bd.	2 (6%*)	31 (91%)	31 (91%*)
	TIV		TIV1d: 18 TIV2d: 3		bd.	bd.	bd.					

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy publikacji *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* przedstawili jednak przyczyny wykluczenia pacjentów z analizy skuteczności. Szczegółowe dane dotyczące przyczyn wykluczenia z analizy skuteczności prezentuje tabela poniżej.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 54. Przyczyny wykluczenia z analizy skuteczności w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.

Przyczyny wykluczenia z analizy skuteczności	Ashkenazi 2006 ¹		Belshe 2007	
	TLAIV (N=1101)	TIV (N=1086)	TLAIV (N=4232)	TIV (N=4232)
nie podano żadnej z dawek szczepionki	nd.	nd.	34 (0,8%)	36 (0,9%)
brak 2 dawki szczepionki/otrzymanie nieprawidłowej liczby dawek ²	39 (3,5%)	34 (3,1%)	238 (5,6%)	190 (4,5%)
otrzymanie niepełnej/nieprawidłowej dawki ocenianej szczepionki ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	7 (0,2%)	29 (0,7%)
podanie dwóch dawek PBO lub szczepionki w ramach jednego podania	nd.	nd.	11 (0,3%)	6 (0,14%)
uprzednie podanie/podanie w trakcie badania szczepionki przeciw grypie ²	1 (0,1%)	3 (0,3%)	–	1 (0,02%)
podanie szczepionki w ramach innego badania klinicznego	1 (0,1%)	–	nd.	nd.
podanie innej szczepionki niż przypisanej w wyniku randomizacji	1 (0,1%)	–	nd.	nd.
podanie jedynie szczepionki inaktywowanej	nd.	nd.	1 (0,02%)	1 (0,02%)
rodzaj podanej szczepionki niemożliwy do zidentyfikowania	nd.	nd.	15 (0,4%)	16 (0,4%)
podanie szczepionki MMR w ciągu 28 dni od ocenianej szczepionki	3 (0,3%)	3 (0,3%)	nd.	nd.
podanie szczepionki OPV w ciągu 28 dni od ocenianej szczepionki	1 (0,1%)	2 (0,2%)	nd.	nd.
podanie leków przeciw grypie w ciągu 14 dni od ocenianej szczepionki	nd.	nd.	2 (0,05%)	–
< 2 schorzenia układu oddechowego potwierdzone diagnozą lekarską	4 (0,4%)	3 (0,3%)	nd.	nd.
wywiad medyczny spełniający kryteria wykluczenia	1 (0,1%)	–	nd.	nd.
randomizacja nie przebiegająca zgodnie z protokołem	–	6 (0,6%)	nd.	nd.
utrata z obserwacji	nd.	nd.	19 (0,5%)	17 (0,5%)

MMR szczepienie przeciw odrze, śwince i różyczce (z ang. *measles-mumps-rubella*);

OPV szczepionka doustna przeciwko polio (z ang. *Oral Poliovirus Vaccine*);

1 pacjenci mogli być wykluczeni z więcej niż jednej przyczyny;

2 odpowiednio w badaniu *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

W badaniu *Ashkenazi 2006* zastosowano poprawny sposób randomizacji w stosunku 1:1 do grup TLAIV i TIV, z wykorzystaniem zautomatyzowanego telefonicznego systemu IVRS. W badaniu tym nie stosowano zaślepień. Głównym punktem końcowym ocenianym w próbie były przypadki grypy potwierdzone laboratoryjnie, które należy uznać za obiektywny punkt końcowy. W związku z powyższym, ryzy-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

ko błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji i braku jej zaślepienia uznano za niskie, natomiast ryzyko wynikające z braku zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników bezpieczeństwa uznano za wysokie, natomiast dla oceny wyników skuteczności za niskie. Z kolei w badaniu *Belshe 2007* randomizację w stosunku 1:1 do grup TLIV i TIV przeprowadzono z wykorzystaniem generowanych centralnie list randomizacyjnych, z czynnikami stratyfikacyjnymi w postaci wieku w momencie otrzymania pierwszej dawki leku, statusu wcześniejszego szczepienia przeciwko grypie (tak/nie), obecności lub braku nawracającego świszczącego oddechu w wywiadzie (zdefiniowanego jako ≥ 3 epizody świszczącego oddechu wymagające konsultacji medycznej lub hospitalizacji, raportowane przez rodziców lub wykazane w dokumentacji medycznej) oraz miejsca zamieszkania. Dodatkowo w próbie tej zastosowano podwójne zaślepienie, które utrzymywano poprzez podawanie osobom z grupy TLIV podawano placebo (sól fizjologiczną) podawane we wstrzyknięciu domięśniowym, natomiast pacjenci z grupy TIV otrzymywali podawane donosowo placebo (sól fizjologiczną). Ponadto, w publikacji zaznaczono, że zaślepienie dotyczyło pacjentów, ich rodziców lub opiekunów, personelu klinicznego (badaczy, pielęgniarek i koordynatorów) oraz personelu oceniającego wyniki kliniczne, biostatystyków oraz osoby przetwarzające dane zatrudnione przez sponsora badania. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji i braku jej zaślepienia, braku zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników skuteczności uznano za niskie. Autorzy publikacji *Ilyushina 2015* nie opisali sposobu prowadzenia przydziału do grup; w badaniu tym nie stosowano również zaślepienia, w związku z czym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji i braku jej zaślepienia, braku zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników (w raporcie uwzględniono jedynie wyniki oceny bezpieczeństwa) uznano za wysokie.

Ryzyko błędu systematycznego wynikające z niekompletności wyników uznano za niskie: wyniki badań *Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007* i *Ilyushina 2015* zostały szczegółowo opublikowane – przedstawiono wszystkie kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki. Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selektywnej prezentacji wyników uznano za niejasne w przypadku prób *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*, natomiast dla próby *Ilyushina 2015* za wysokie. Pomimo, iż autorzy publikacji *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* nie przedstawili szczegółowo informacji na temat utraty pacjentów z obserwacji; zamieścili oni dane dotyczące przyczyn wykluczenia pacjentów z analizy skuteczności – w obu badaniach analizę prowadzono w predefiniowanych populacjach, odpowiednio, mITT i *per-*

protocol oraz *per-protocol* i ITT (dodatkowa ocena dla pierwszorzędowych punktów końcowych). W przypadku próby *Ilyushina 2015* nie przedstawiono szczegółowo informacji na temat utraty pacjentów z obserwacji jak również żadnych dodatkowych danych. Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.

Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration* zawiera Tabela 55.

Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach w badaniach oceniających porównanie TLAIv vs TIV, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Badanie	Ashkenazi 2006	Belshe 2007	Ilyushina 2015
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)		randomizacja w stosunku 1:1 do grup TLIV i TIV, z wykorzystaniem generowanych centralnie list randomizacyjnych, z czynnikami: wiek w momencie otrzymania pierwszej dawki leku, status wcześniejszego szczepienia przeciwko grypie (tak/nie), obecność lub brak nawracającego świszczącego oddechu w wywiadzie (≥ 3 epizodów świszczącego oddechu wymagających konsultacji medycznej lub hospitalizacji, raportowane przez rodziców lub wykazane w dokumentacji medycznej), miejsca zamieszkania	
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	randomizacja w stosunku 1:1 do grup TLIV i TIV, z wykorzystaniem zautomatyzowanego telefonicznego systemu IVRS		W publikacji nie zaprezentowano szczegółowych informacji dotyczących procedury randomizacji i jej utajnienia
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	w badaniu nie stosowano zaślepienia pacjentów, personelu medycznego	w badaniu stosowano podwójne zaślepienie; pacjenci z obu grup otrzymywali PBO, sól fizjologiczną podawaną we wstrzyknięciu domięśniowym lub donosowo odpowiednio w grupie TLAIv i TIV	w badaniu nie stosowano zaślepienia pacjentów, personelu medycznego
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	ocena skuteczności	głównym punktem końcowym ocenianym w próbie były przypadki grypy potwierdzone laboratoryjnie, które należy uznać za obiektywny punkt końcowy	nd. ocena skuteczności nie została uwzględniona w raporcie
	ocena bezpieczeństwa	brak zaślepienia oceny wyników	brak zaślepienia oceny wyników
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	opublikowano wszystkie kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki		
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	nie przedstawiono szczegółowo informacji na temat utraty pacjentów z obserwacji; zamieszczono dane dotyczące przyczyn wykluczenia pacjentów z analizy skuteczności – w obu badaniach analizę prowadzono w predefiniowanych populacjach, odpowiednio, MITT i <i>per-protocol</i> oraz <i>per-protocol</i> i ITT (dodatkowa ocena dla pierwszorzędowych punktów końcowych) w próbach <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i>		nie przedstawiono szczegółowo informacji na temat utraty pacjentów z obserwacji jak również żadnych dodatkowych danych

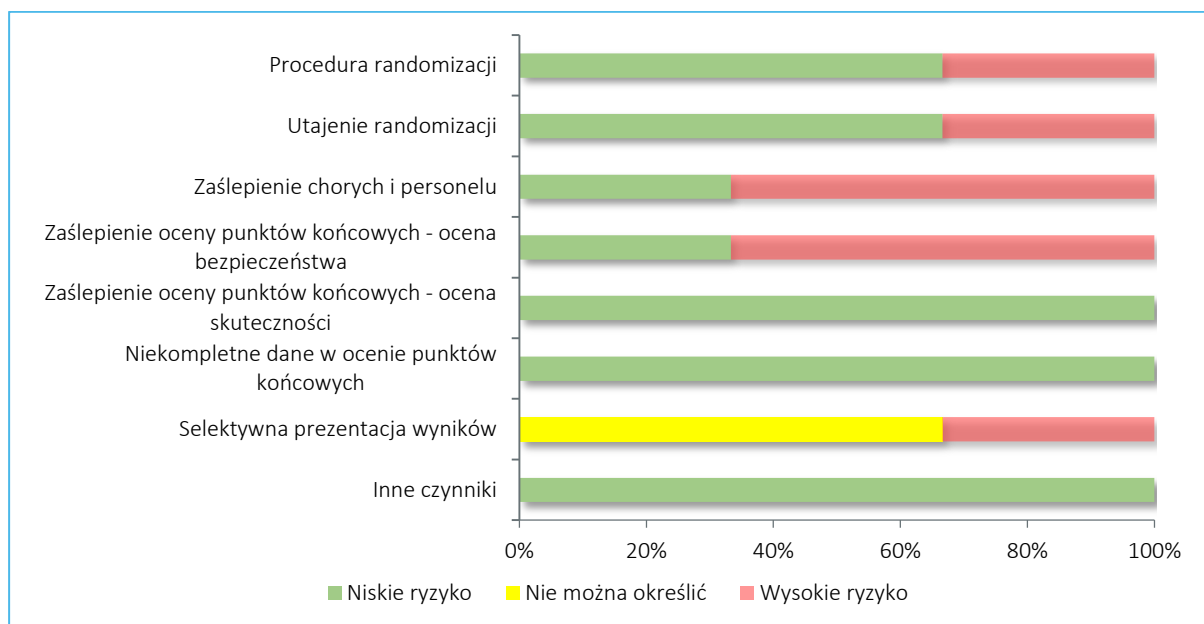
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	<i>Ashkenazi 2006</i>	<i>Belshe 2007</i>	<i>Ilyushina 2015</i>
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	nie zidentyfikowano dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego		

- Kolorem zielonym oznaczono niskie ryzyko błędu systematycznego;
- Kolorem czerwonym oznaczono wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- Kolorem żółtym oznaczono niejednoznaczne ryzyko błędu systematycznego (nie można określić).

Wykres 80. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.



7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W dwóch analizowanych badaniach (*Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*) uwzględniano dzieci już w wieku 6 miesięcy, podczas, gdy do próby *Ilyushina 2015* włączono pacjentów w wieku od 2 lat. Górna granica wieku także była zbliżona w badaniach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (odpowiednio 71 miesięcy i 59 miesięcy), natomiast w *Ilyushina 2015* wynosiła 9 lat. Próby różniły się zasadniczo kryteriami odnośnie stanu zdrowia pacjenta. W badaniu *Ilyushina 2015* uwzględniono jedynie dzieci w dobrym stanie klinicznym, w próbie *Belshe 2007* dopuszczano pacjentów z łagodną lub umiarkowaną astmą lub świszczącym oddechem w wywiadzie (> 42 dni przed włączeniem), natomiast w badaniu *Ashkenazi 2006* nawracające schorzenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, ostre zapalenie ucha środkowego czy zapalenie płuc) w wywiadzie było wymogiem, od którego zależało włączenie dzieci do próby. Biorąc

Fluenc Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

pod uwagę schorzenia, które musiały występować u dzieci uwzględnianych w próbie *Ashkenazi 2006*, a także informacje o tym, że w próbie *Belshe 2007* nie włączano pacjentów z ciężką astmą w wywiadzie i ze świszczącym oddechem, stwierdzonym w okresie ≤ 42 dni przed włączeniem, a w badaniu *Ilyushina 2015* dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie (bez względu na moment wystąpienia), populacje z badań były zgodne z wymogami Charakterystyki Produktu Leczniczego szczepionki Fluenz Tetra, gdzie podano, że szczepionki nie należy podawać dzieciom ani młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem. Zaznaczyć należy, że uwzględnienie w badaniu *Ashkenazi 2006* populacji z wywiadem w kierunku schorzeń układu oddechowego oraz dopuszczenie takich dzieci w badaniu *Belshe 2007* umożliwiało szerszą ocenę ryzyka powikłań ze strony dróg oddechowych.

Ze wszystkich prób wykluczono osoby o obniżonej odporności (w wyniku występującej choroby układu odpornościowego lub stosowania leków immunosupresyjnych) oraz z nadwrażliwością na jaja lub jakiegokolwiek składnik ocenianych szczepionek. W badaniu *Ashkenazi 2006* nie włączano również dzieci z poważnymi chorobami przewlekłymi (w tym postępująca chorobą neurologiczną), a w próbie *Ilyushina 2015* z ostrym lub przewlekłym stanem chorobowym, które w ocenie badacza mogłyby spowodować utrudnioną ocenę wyników lub wystąpienie zagrożenia dla pacjenta po szczepieniu. Dodatkowo autorzy próby *Ashkenazi 2006* sprecyzowali, że w badaniu nie mogły wziąć udział dzieci mieszkające w tym samym gospodarstwie domowym z osobami z obniżoną odpornością lub stosującymi leczenie immunosupresyjne.

W przypadku kryteriów wykluczenia związanych z wcześniejszym leczeniem, w dwóch próbach (*Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*) dzieci nie mogły otrzymać aspiryny lub produktu zawierającego w składzie salicylany (odpowiednio w ciągu ostatnich 2 tygodni i w ciągu 30 dni przed włączeniem). Z kolei do badań *Ashkenazi 2006* i *Ilyushina 2015* nie włączano pacjentów stosujących immunoglobuliny czy inne produkty krwiopochodne, odpowiednio przez 6 i 3 miesiące przed włączeniem. W próbach tych kryterium wykluczenia stanowiło również wcześniejsze leczenie immunosupresyjne jak i sterydy (w badaniu *Ilyushina 2015* dozwolone były sterydy donosowe i miejscowe). W badaniu *Ashkenazi 2006* jednoznacznie sprecyzowano, że dzieci nie mogły wcześniej być szczepione przeciw grypie i ponadto zaznaczono, że niedopuszczalne było jakiegokolwiek szczepienie w ramach badań klinicznych w ciągu miesiąca przed włączeniem aż do momentu zakończenia badania. W próbie *Ilyushina 2015* podano tylko, że wykluczano z niego osoby, które otrzymały szczepionkę inaktywowaną w ciągu 2 tygodni lub żywą

szczepionkę w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub u których planowane jest podanie kolejnej szczepionki w ciągu najbliższych 28 dni (lub 56 dni dla nieotrzymujących szczepionek) oraz osoby biorące lub planujące udział w innych badaniach klinicznych. W próbie *Belshe 2007* nie odnaleziono żadnych obostrzeń odnośnie wcześniejszych szczepień (z opisu interwencji w tym badaniu wynika, że do niego zarówno dzieci wcześniej szczepione, jak i nieszczepione przeciw grypie).

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów selekcji w poszczególnych próbach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 56. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.

Kryteria selekcji	<i>Ashkenazi 2006</i>	<i>Belshe 2007</i>	<i>Ilyushina 2015</i>
Kryteria włączenia			
Kryteria demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 6 do 71 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 6 do 59 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 2 do 9 lat¹
Kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> nawracające schorzenia dróg oddechowych w wywiadzie (m.in. przeziębienie, AOM, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc i zapalenie oskrzelików); nawrót został zdefiniowany jako ≥ 2 zachorowania potwierdzone przez lekarza w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub od urodzenia dla uczestników młodszych niż 12 miesięcy) 	<ul style="list-style-type: none"> dopuszczano dzieci z łagodną lub umiarkowaną astmą lub świszczącym oddechem w wywiadzie (np. >42 dni przed włączeniem do badania) 	<ul style="list-style-type: none"> dobry stan kliniczny oceniany poprzez: czynności życiowe (częstość akcji serca <140 uderzeń na minutę, ciśnienie tętnicze: skurczowe ≥ 90 mm Hg i ≤ 140 mm Hg; rozkurczowe ≤ 90 mm Hg; temperatura w jamie ustnej <100,0; lub ukiepunkowane badanie fizykalne, jeśli na podstawie wywiadu medycznego; stabilny stan zdrowia definiuje się jako: brak niedawnego wzrostu ilości stosowanych leków na receptę; dawki lub częstości podawania leków w ciągu ostatnich 3 miesięcy; wartości parametrów dla danej jednostki chorobowej mieszczące się w granicach normy ciągu ostatnich 6 miesięcy¹
Wcześniejsze leczenie	-	-	-
Pozostałe kryteria	-	-	<ul style="list-style-type: none"> brak potwierdzonej laboratoryjnie infekcji nowym wirusem H1N1 w wywiadzie
Kryteria wykluczenia			
Kryteria demograficzne	-	-	-
Kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> osoby z poważnymi chorobami przewlekłymi (w tym postępu- 	<ul style="list-style-type: none"> osoby z nadwrażliwością na jakikolwiek składnik TLAIV lub TIV w wywiadzie, 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na jaja lub jakikolwiek inny składnik TLAIV lub TIV¹,

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Kryteria selekcji	Ashkenazi 2006	Belshe 2007	Ilyushina 2015
	<p>jąca chorobą neurologiczną), zespołem Downa lub innymi znanymi zaburzeniami cytogenetycznymi, znaną lub podejrzewaną chorobą układu odpornościowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na jaja lub białko jaja lub jakikolwiek inny składnik TLAIV lub TIV, 	<ul style="list-style-type: none"> • osoby w stanie obniżonej odporności, • osoby z zdiagnozowany medycznie lub leczonym świszczącym oddechem w ciągu 42 dni wcześniej, • osoby z ciężką astmą w wywiadzie (według oceny badacza), • osoby z temperaturą ciała wyższą niż 37,8 °C (100 °F) mierzoną w ustach lub ekwiwalentnie w ciągu 3 dni przed włączeniem do badania, 	<ul style="list-style-type: none"> • osoby ze świszczącym oddechem w wywiadzie¹ • osoby z czynną chorobą nowotworową¹ • osoby z zaburzeniami odporności wynikającymi z choroby podstawowej¹ • osoby z ostrym lub przewlekłym stanem chorobowym, który w opinii badacza spowodowałby, że szczepienia byłyby niebezpieczne lub utrudniały ocenę odpowiedzi (w tym przewlekłe stany uznawane za czynniki ryzyka powikłań grypy lub przeciwwskazania do szczepienia LAIV, w tym przewlekłe choroby serca [z wyjątkiem nadciśnienia] lub choroby płuc [w tym astma], cukrzyca lub upośledzenie czynności nerek¹ • osoby z ostrym stanem chorobowym lub temperaturę w jamie ustnej wyższą niż 37,7 °C (99,9 °F) w ciągu 3 dni przed rejestracją lub szczepieniem; • osoby z ostrym stanem chorobowym chorobą, które leczono objawowo, kwalifikują się do badania tak długo, jak leczenie to jest zakończone, a objawy ustąpiły > 3 dni przed włączeniem¹ • osoby z dowolnym stanem, który w ocenie badacza stwarza niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta lub powoduje, że nie jest on w stanie spełnić wymagań protokołu¹
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • osoby stosujące leczenie immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy systemowe, • osoby stosujące jakiegokolwiek produkty krwipochodne (w tym immunoglobuliny) przez ostatnie 6 miesięcy, • osoby szczepione wcześniej przeciw grypie • osoby stosujące aspirynę lub produkty zawierające w składzie salicylan w ciągu ostatnich 2 tygodni, 	<ul style="list-style-type: none"> • osoby stosujące aspirynę lub produkty zawierające w składzie salicylan w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania, 	<ul style="list-style-type: none"> • osoby stosujące leczenie immunosupresyjne lub leki cytotoksyczne lub chemioterapię przeciwnowotworową lub radioterapię¹ • osoby długoterminowo (> 2 tygodnie) stosujące doustne lub pozajelitowe steroidy lub sterydy wziewne w dużej dawce (> 800 mg / dzień dipropionianu beklometazonu lub jego równoważnika) w ciągu poprzednich 6 miesięcy (dozwo-

Fluenc Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Kryteria selekcji	Ashkenazi 2006	Belshe 2007	Ilyushina 2015
	<ul style="list-style-type: none"> osoby poddane jakiegokolwiek szczepieniu podlegającemu badaniom klinicznym w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania aż do momentu jego zakończenia, 		<p>lone są sterydy donosowe i miejscowe)¹</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby otrzymujące immunoglobulinę lub inny produkt krwiopochodny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania¹ osoby, które otrzymały szczepionkę inaktywowaną w ciągu 2 tygodni lub żywą szczepionkę w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub u których planowane jest podanie kolejnej szczepionki w ciągu najbliższych 28 dni (lub 56 dni dla nieotrzymujących szczepionek)¹ osoby aktualnie biorące udział lub planujące udział w badaniu eksperymentalnym środkiem (oceniającym szczepionkę, lek, produkt biologiczny, urządzenie krwiopochodne) lub otrzymały eksperymentalny środek w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem do badania lub planują otrzymać inny eksperymentalny czynnik podczas trwania badania, lub zamierzające oddać krew podczas trwania badania¹, osoby z zakażeniem wirusem HIV, zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C w wywiadzie¹, osoby z zespołem Guillain-Barré w ciągu 6 tygodni po otrzymaniu szczepionki przeciw grypie w wywiadzie¹,
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> osoby mieszkające w tym samym gospodarstwie domowym z osobami z obniżoną odpornością lub stosującymi leczenie immunosupresyjne. 	–	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzona laboratoryjnie infekcja nowym wirusem H1N1 w wywiadzie¹.

AOM ostre zapalenie ucha środkowego (z ang. *acute otitis media*);

¹ na podstawie informacji zamieszczonych na portalu *clinicaltrials.gov*.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do próby *Ashkenazi 2006* włączono dzieci w średnim wieku 38,1 i 39,9 miesiąca w grupach TLAIV i TIV, natomiast do badania *Belshe 2007* dzieci nieco młodsze, których średni wiek wynosił odpowiednio 25,7 i 25,6 miesięcy. Badanie badaniu *Ilyushina 2015* charakteryzowało się największą rozpiętością wiekową włączanej populacji, w zakresie od 2 lata 3 miesiące do 9 lat 8 miesięcy. We wszystkich próbach większość włączonych dzieci stanowili chłopcy, średnio 53,7% w badaniu *Ashkenazi 2006*, 51,35% w próbie *Belshe 2007* i 50,0% w badaniu *Ilyushina 2015*. Podobnie, we wszystkich próbach uwzględniono prawie wyłącznie osoby rasy białej.

W próbie *Ashkenazi 2006* wymagano, by u dzieci w wywiadzie występowały schorzenia dróg oddechowych – w próbie *Ashkenazi 2006* średnio u 45,8% dzieci w wywiadzie odnotowano świszczący oddech, a diagnoza astmy była obecna u 22,65%. W badaniu *Belshe 2007* dopuszczano takie osoby, dodatni wywiad w kierunku świszczącego oddechu dotyczył średnio u 21,1% pacjentów, a dzieci ze zdiagnozowaną astmą stanowiły 3,95% włączonych.

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyk populacji włączonych do badań oceniających TLAIV vs TIV podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Wyjściowa charakterystyka w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.

Badanie	<i>Ashkenazi 2006</i>		<i>Belshe 2007</i>		<i>Ilyushina 2015</i>	
	TLAIV (N=1050) ¹	TIV (N=1035) ¹	TLAIV (N=4179) ³	TIV (N=4173) ³	TLAIV i TIV (N = 34)	
Wiek, średnia (SD), zakres [mies.] ²	38,1 (17,4), 6,0-71,9	39,9 (17,2), 6,0-71,9	25,7 (bd.)	25,6 (bd.)	bd., 2 lata 3 mies. - 9 lat 8 mies. ⁵	
Liczba chłopców (%)	560 (53,3%)	560 (54,1)	2142 (51,3%)	2147 (51,4%)	17 (50,0%*)	
Rasa, n (%)	biała	1022 (97,3%)	1000 (96,6%)	3351 (80,2%) ⁴	3356 (80,4%) ⁴	30 (88,2%*)
	czarna	15 (1,4%)	13 (1,3%)	171 (4,1%)	156 (3,7%)	3 (8,8%*)
	azjatycka	3 (0,3%)	3 (0,3%)	309 (7,4%)	307 (7,4%)	-
	Latynosi	-	-	267 (6,4%)	272 (6,5%)	-
	Hindusi	5 (0,5%)	11 (1,1%)	-	-	-
inna	5 (0,5%)	8 (0,8%)	81 (1,9%)	82 (2,0%)	1 (2,9%*)	
Wywiad medyczny, n (%)	świszczący oddech	495 (47,1%)	461 (44,5%)	899 (21,5%)	863 (20,7%)	-
	świszczący oddech w ostatnich 12 mies.	377 (35,9%)	350 (33,8%)	-	-	-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Ashkenazi 2006		Belshe 2007		Ilyushina 2015
	TLAIV (N=1050) ¹	TIV (N=1035) ¹	TLAIV (N=4179) ³	TIV (N=4173) ³	TLAIV i TIV (N = 34)
nawracający świszczący oddech	–	–	271 (6,5%)	239 (5,7%)	–
zdiagnozowana astma	236 (22,5%)	236 (22,8%)	164 (3,9%)	169 (4,0%)	–

1 populacja *per-protocol*;

2 wiek w momencie podania pierwszej dawki szczepionki;

3 populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa;

4 rasa biała bez uwzględnienia Latynosów;

5 jak podali autorzy publikacji średni wiek dzieci, które początkowo otrzymywały TLAIV wynosił 69 miesięcy, a w grupie TIV 64 miesięcy.

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

W próbach włączonych do analizy pacjenci randomizowani byli do dwóch grup: TLAIV oraz TIV. W grupie TLAIV we wszystkich próbach dzieci otrzymywały szczepionkę FluMist, której skład był zgodny z zalecanym przez WHO dla sezonu grypowego, na czas którego przypadał okres trwania prób (odpowiednio 2002-2003 w badaniu *Ashkenazi 2006*, 2004-2005 w badaniu *Belshe 2007*), a w próbie *Ilyushina 2015* zalecany przez FDA w sezonie grypowym 2010-2011 i 2011-2012. Szczepionkę podawano donosowo, w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy). Dodatkowo, celem utrzymania zaślepienia, w badaniu *Belshe 2007* pacjenci otrzymywali placebo (sól fizjologiczną) podawane we wstrzyknięciu domięśniowym.

Pacjenci przypisani do grupy TIV otrzymywali w badaniu *Ashkenazi 2006* szczepionkę wytwarzaną przez firmę Aventis Pasteur, natomiast w próbie *Belshe 2007* odpowiednio szczepionkę Fluzone (Aventis Pasteur) na terenie USA lub Vaxigrip (Aventis Pasteur) na terenie Europy i Biskiego Wschodu. W przypadku badania *Ilyushina 2015* nie podano informacji na temat wytwórcy szczepionki. Szczepionki te podawano we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce zależnej od wieku: dzieci w wieku 5-35 m.ż. (24-36 m.ż. w badaniu *Ilyushina 2015*) otrzymywały 0,25 ml, natomiast 36-59 m.ż. (37 m.ż. do 9 lat w badaniu *Ilyushina 2015*) 0,5 ml. Podobnie, jak w grupie TLAIV w badaniu *Belshe 2007* pacjenci otrzymywali podawane donosowo placebo (sól fizjologiczną).

W badaniu *Ashkenazi 2006*, gdzie wyraźnie zaznaczono, że wykluczano dzieci wcześniej szczepione przeciw grupie, stosowano dwie dawki szczepienia, co było zgodne z zapisami charakterystyki analizowanego produktu leczniczego, gdyż dzieci, które wcześniej nie otrzymały szczepionki przeciw grypie, powinny otrzymać drugą dawkę szczepionki (w odstępie co najmniej 4 tygodni). Podobnie zgodny

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

z ChPL schemat zastosowano w próbie *Belshe 2007*, w którym autorzy zaznaczyli, że dzieci, które wcześniej nie były szczepione przeciwko grypie otrzymywały dwie dawki przypisanej szczepionki TLAIV lub TIV. Pierwsza dawka podawana była w dniu 0 badania, a drugą dawkę podawano 28-42 dni później. Z kolei osoby, które były wcześniej szczepione przeciwko grypie otrzymywały jedną dawkę. W próbie *Ilyushina 2015* nie przedstawiono jednoznacznych kryteriów włączenia odnośnie wcześniejszego szczepienia przeciw grupie, ale uwzględnione w badaniu dzieci otrzymały dwie dawki szczepienia.

W żadnym z uwzględnionych w analizie badań nie określono rodzaju otrzymywanego przez pacjentów leczenia dodatkowego, jak również sposobu modyfikacji otrzymywanego leczenia. Szczegółowe informacje dotyczące interwencji stosowanych w poszczególnych próbach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 58. Opis interwencji stosowanych w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.

	<i>Ashkenazi 2006</i>	<i>Belshe 2007</i>	<i>Ilyushina 2015</i> ¹
Leczenie oceniane	<ul style="list-style-type: none"> • TLAIV: FluMist (MedImmune) podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2002–2003: <ul style="list-style-type: none"> – A/New Caledonia/20/99-like, – A/Moscow/10/99-like (A/Panama/2007/99), – B/Hong Kong/330/01-like • TIV: (Aventis Pasteur) podawana we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce zależnej od wieku: dzieci w wieku 6-35 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast 36-59 m.ż. 0,5 ml), zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2002–2003: <ul style="list-style-type: none"> – A/Moscow/10/99 (H3N2)-like strain (A/Panama/2007/99), – A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like strain (A/New Caledonia/20/99), – B/Hong Kong/330/2001-like strain (B/Shangdong/7/97) • drugą dawkę szczepionki podawano 35 ± 7 dni później 	<ul style="list-style-type: none"> • TLAIV: FluMist (MedImmune) podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2004-2005: <ul style="list-style-type: none"> – A/New Caledonia/20/99 (H1N1), – A/Wyoming/3/2003 (A/Fujian/411/2002 [H3N2]-like virus), – B/Jilin/20/2003 (B/Shanghai/361/2002-likevirus) • dodatkowo pacjenci otrzymywali PBO: sól fizjologiczną w postaci wstrzyknięcia domięśniowego; • TIV: Fluzone (Aventis Pasteur) na terenie USA lub Vaxigrip (Aventis Pasteur) na terenie Europy i Biskiego Wschodu, podawane we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce określonej w ChPL (dzieci w wieku 5-35 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast 36-59 m.ż. 0,5 ml), zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2004-2005: <ul style="list-style-type: none"> – A/New Caledonia/20/99 (H1N1), – A/Wyoming/3/2003 (A/Fujian/411/2002 [H3N2]-like virus), – B/Jiangsu/10/2003 (B/Shanghai/361/2002-like virus), 	<ul style="list-style-type: none"> • TLAIV: FluMist podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2010-2011 i 2011-2012 przez FDA: <ul style="list-style-type: none"> – A/California/07/09 (H1N1), – A/Perth/16/09 (H3N2), – B/Brisbane/60/08 • drugą dawkę szczepionki podawano po 28 dniach • TIV: podawana we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce zależnej od wieku: dzieci w wieku 24-36 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast w wieku od 37 m.ż. do 9 lat 0,5 ml) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2010-2011 i 2011-2012 przez FDA: <ul style="list-style-type: none"> – A/California/07/09 (H1N1), – A/Perth/16/09 (H3N2), – B/Brisbane/60/08 • drugą dawkę szczepionki podawano po 28 dniach

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

	<i>Ashkenazi 2006</i>	<i>Belshe 2007</i>	<i>Ilyushina 2015¹</i>
		<ul style="list-style-type: none"> • dodatkowo pacjenci otrzymywali PBO: sól fizjologiczną w postaci aerozolu podawanego donosowo; • dzieci, które wcześniej nie były szczepione przeciwko grypie otrzymywały dwie dawki przypisanej szczepionki TLAIV lub TIV; pierwszą dawkę (dawka 1) podawano w dniu 0 badania, a drugą dawkę podawano 28-42 dni później; osoby, które były wcześniej szczepione przeciwko grypie otrzymywały jedną dawkę; • szczepionki były przechowywane w temperaturze 2-8°C. 	
Leczenie dodatkowe	-	-	-
Modyfikacja lub zakończenie leczenia z powodu AEs	-	-	-

1 częściowo na podstawie danych zamieszczonych na portalu *clinicaltrials.gov*.

7.4 Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV vs TIV odnaleziono w próbach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*. Punkty końcowe uwzględnione z oceny skuteczności ze wspomnianych badań to ocena zmniejszenia ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie (laboratoryjnie), ocena zmniejszenia ryzyka występowania poszczególnych rodzajów ostrego zapalenia ucha środkowego oraz ocena efektywności szczepienia, m.in. analiza użycia antybiotyków lub innych leków stosowanych w terapii zakażeniach dróg oddechowych czy liczby dni opuszczonych w szkole lub pracy.

7.4.1 Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie

Informacje na temat skuteczności szczepionki (VE, z ang. *vaccine efficacy*), rozpatrywanej jako zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, odnaleziono w badaniach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

Ponieważ w badaniu *Belshe 2007* podano wyniki dla populacji PP, takich pacjentów uwzględniono w głównej metaanalizie. Dodatkowo wykonano analizę wrażliwości z uwzględnieniem populacji ITT

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

z próby *Ashkenazi 2006* oraz w podgrupach dzieci w wieku ≥ 24 miesiące z obu badań. Ponieważ niżej analiza była jedynie uzupełniającą dla szczepionki QLAIV (której skład w dużej mierze pokrywa się z TLAIV [odpowiednio produkty *Fluenz Tetra* i *Fluenz*], a ich proces wytwarzania jest identyczny), a w zapisach charakterystyki tego produktu leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2018*) przedstawiono tylko ogólną skuteczność szczepionki TLAIV vs TIV, bez wyróżniania poszczególnych szczepów, podobne założenie przyjęto także w tym rozdziale, biorąc pod uwagę jedynie podział na szczepy dopasowane lub bez względu na ich dopasowanie.

Szczegółowe dane zebrano w poniższej tabeli – wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 59. Liczba i odsetek pacjentów z przypadkiem grypy potwierdzonej wirusologicznie, TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

Badanie		TLAIV		TIV		RR (95% CI)†	VE (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane							
<i>Ashkenazi 2006</i>	PP	1050	24 (2,3%)	1035	50 (4,8%)	0,473 (0,278; 0,784)	52,7% (21,6%; 72,2%)
	ITT	1101	25 (2,3%)	1086	52 (4,8%)	0,474 (0,282; 0,778)	52,6% (22,2%; 71,8%)
	PP	3916	53 (1,4%)	3936	93 (2,4%)	0,555 (0,394; 0,776)	44,5% (22,4%; 60,6%)
<i>Belshe 2007</i>	dzieci w wieku 24-35 mies.	1308*	17 (1,3%)	1333*	24 (1,8%)	0,674 (0,355; 1,258)	32,6% (-25,8%; 64,5%)
	dzieci w wieku 36-59 mies.	765*	13 (1,7%)	787*	37 (4,7%)	0,344 (0,176; 0,637)	65,6% (36,3%; 82,4%)
	dzieci w wieku 24-59 mies. [^]	bd.	bd.	bd.	bd.	0,475 (0,303; 0,733)	52,5% (26,7%; 69,7%)^{^^}
Sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie							
<i>Ashkenazi 2006</i>	PP	1050	29 (2,8%)	1035	60 (5,8%)	0,476 (0,295; 0,754)	52,4% (24,6%; 70,5%)
	ITT	1101	30 (2,7%)	1086	63 (5,8%)	0,47 (0,294; 0,737)	53,0% (26,3%; 70,6%)
	PP	3916	153 (3,9%)	3936	338 (8,6%)	0,451 (0,371; 0,546)	54,9% (45,4%; 62,9%)
<i>Belshe 2007</i>	dzieci w wieku 24-59 mies. [^]	bd.	bd.	bd.	bd.	0,455 (0,355; 0,582)	54,4% (41,8%; 64,5%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji *Belshe 2008* (populacja PP);

^{^^} dane dla populacji ITT w tej podgrupie były podobne: VE = 55,6% (95% CI: 32,0%; 71,5%);

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach.

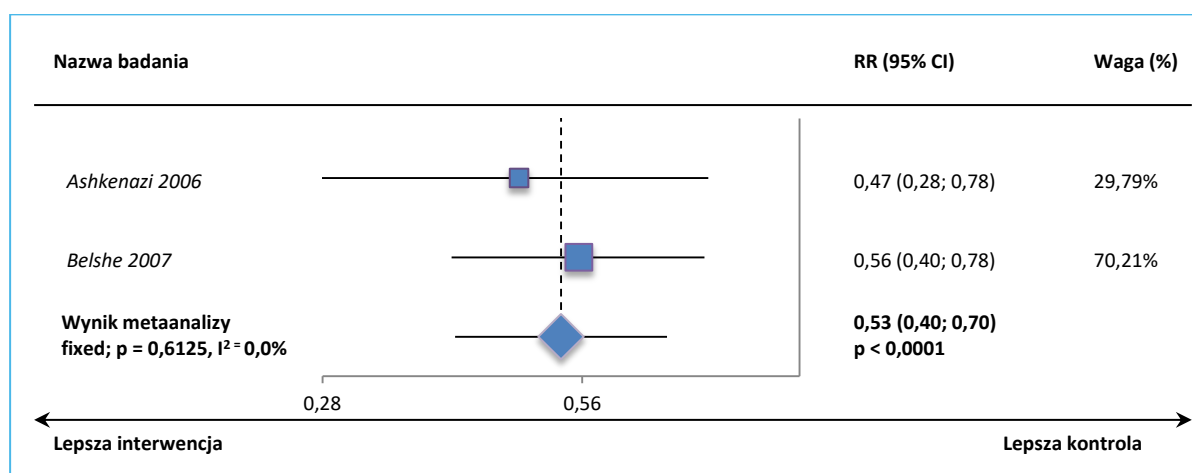
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane

Bez względu na rodzaj danych wykorzystanych z badania *Ashkenazi 2006* (populacja PP lub ITT), wykazano istotnie większą skuteczność TLAIV wobec TIV pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie (wszystkie szczepy dopasowane) – dla obu porównań VE = 47% (95% CI: 30%; 60%). Wyniki przeprowadzonych metaanaliz zilustrowano na poniższych wykresach.

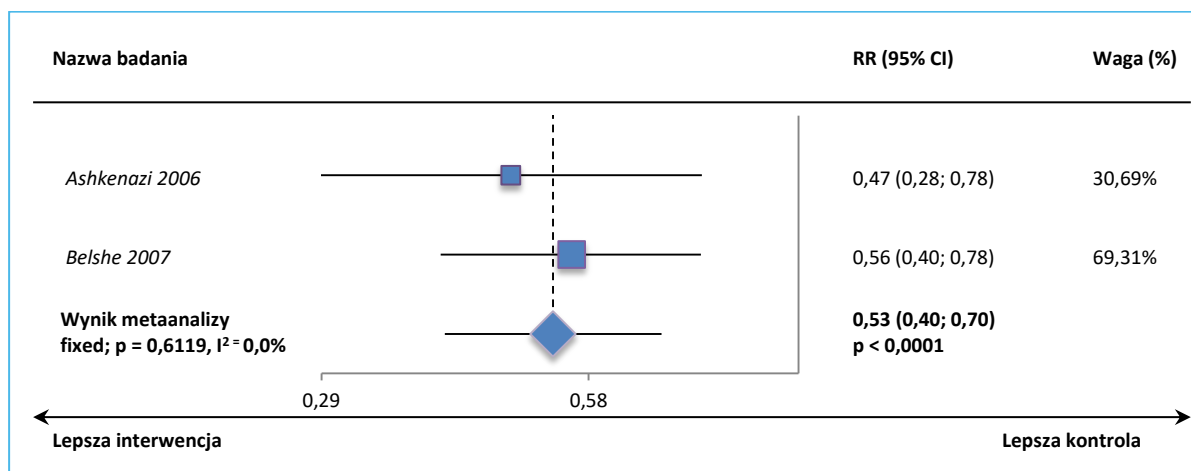
Wykres 81. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

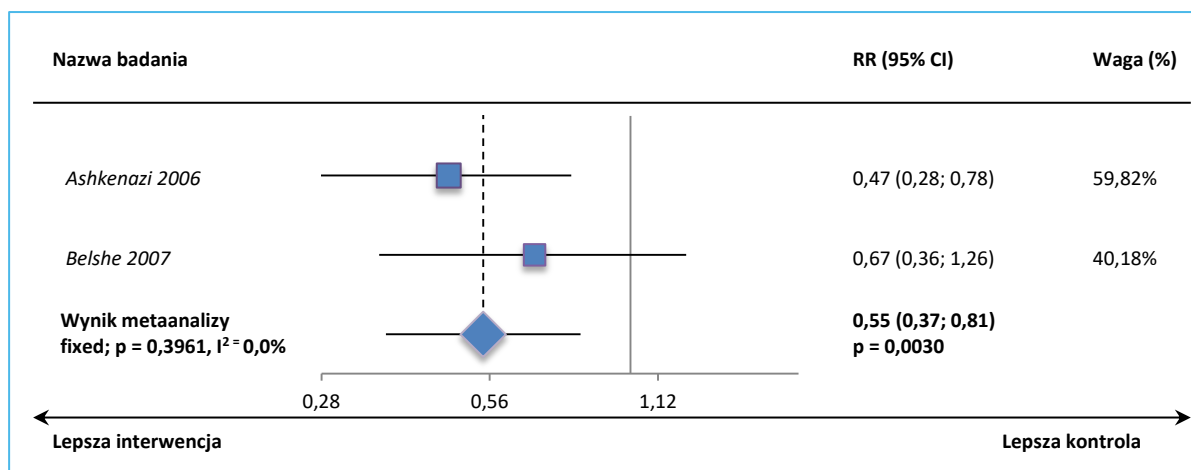
we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 82. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepcy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja ITT z badania *Ashkenazi 2006*), TLAIV vs TIV; *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

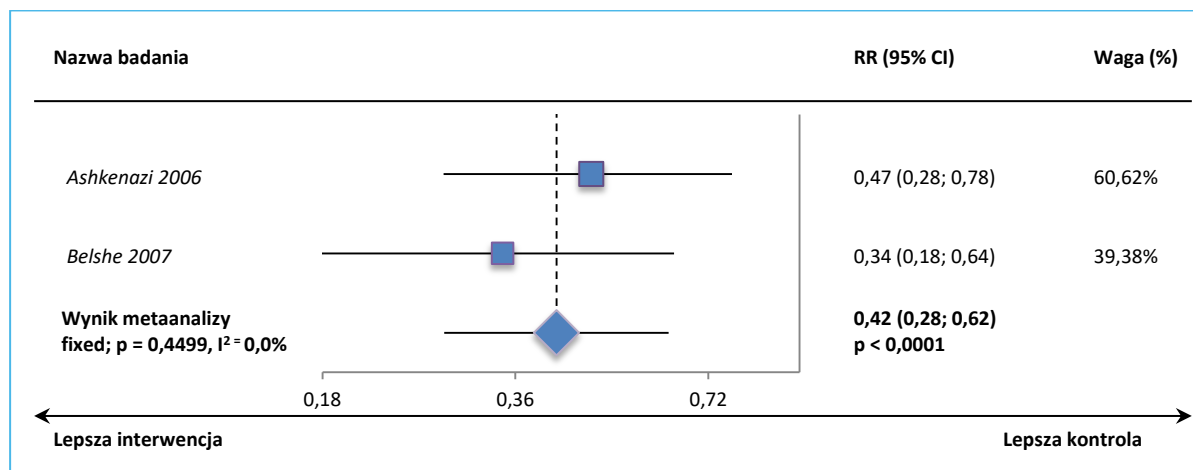


Co więcej na podstawie danych z próby *Belshe 2007* oraz publikacji *Belshe 2008*, przedstawiających skuteczność szczepionki w populacji wiekowej 24-35 miesięcy, 36-59 miesięcy oraz zbiorczo 24-59 miesięcy wykonano dodatkowe metaanalizy danych w odniesieniu do populacji PP próby *Ashkenazi 2006*, które potwierdziły wcześniejsze wyniki – skuteczność TLAIV względem TIV wyniosła odpowiednio VE = 45% (95% CI: 19%; 63%), VE = 58% (95% CI: 38%; 72%) i VE = 53% (95% CI: 34%; 66%).

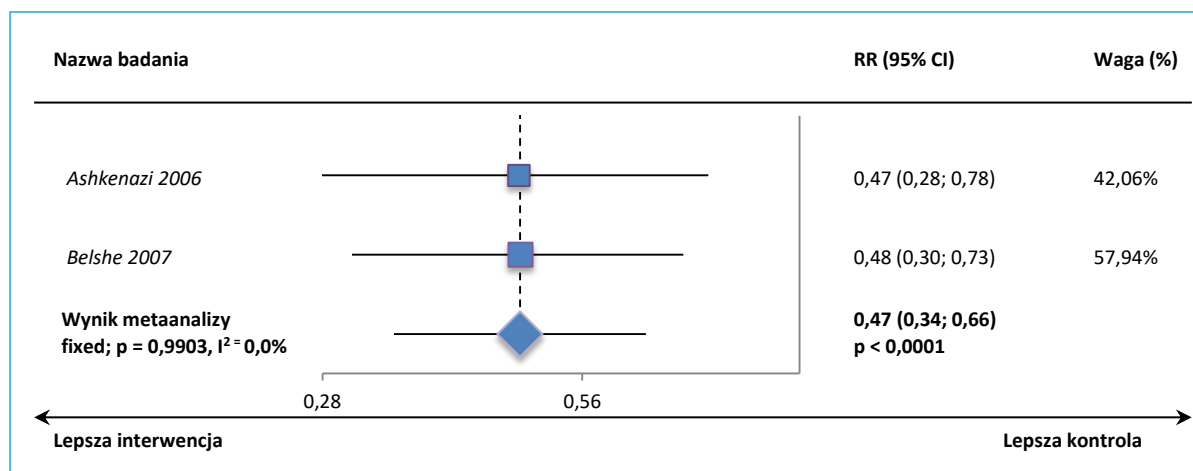
Wykres 83. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepcy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja PP z badania *Ashkenazi 2006* i populacja w wieku 24-35 miesięcy z próby *Belshe 2007*), TLAIV vs TIV; *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 84. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja PP z badania *Ashkenazi 2006* i populacja w wieku 36-59 miesięcy z próby *Belshe 2007*), TLAIV vs TIV; *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 85. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja PP z badania *Ashkenazi 2006* i populacja w wieku 24-59 miesięcy z próby *Belshe 2007*), TLAIV vs TIV; *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



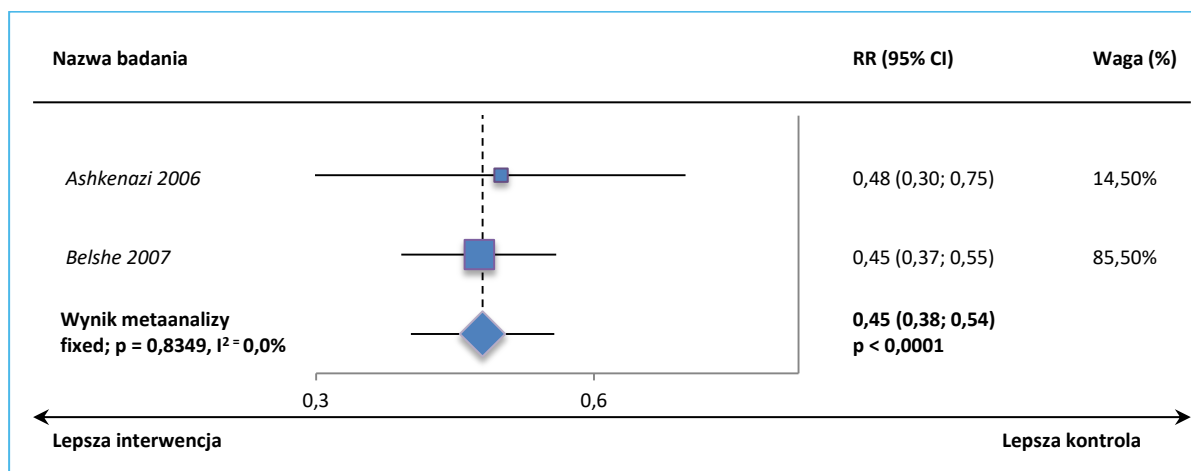
Sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

Biorąc pod uwagę szczepy bez względu na dopasowanie, u dzieci zaszczepionych TLAIV (w obu populacjach rozpatrywanych w badaniu *Ashkenazi 2006* – PP i ITT) w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali TIV, odnotowano istotne, 55% zmniejszenie ryzyka zachorowania na grypę potwierdzoną laboratoryjnie, VE = 55% (95% CI: 46%; 62%).

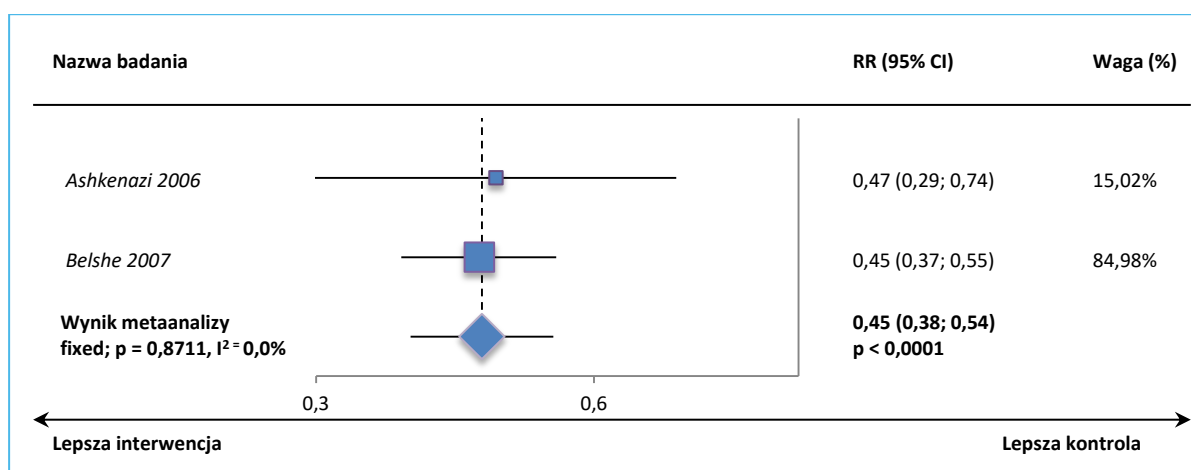
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 86. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

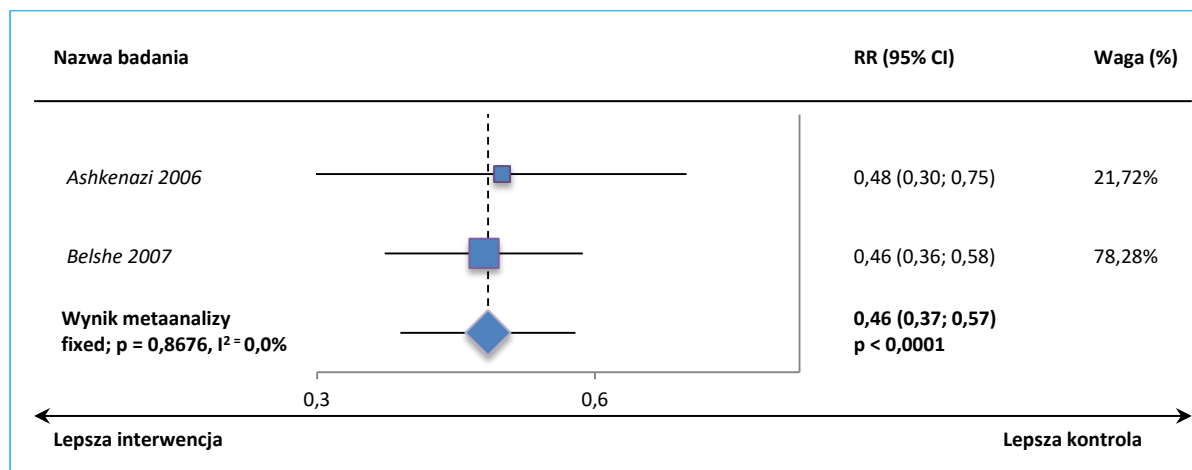


Wykres 87. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – populacja ITT z badania *Ashkenazi 2006*), TLAIV vs TIV; *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Dodatkowo, w oparciu o dane z publikacji *Belshe 2008*, przeprowadzono metaanalizę danych w populacji wiekowej 24-59 miesięcy z próby *Belshe 2007* w odniesieniu do populacji PP próby *Ashkenazi 2006*. Obserwowana skuteczność potwierdziła wcześniej otrzymane wyniki, VE = 54% (95% CI: 43%; 63%).

Wykres 88. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – populacja PP z badania *Ashkenazi 2006* i populacja w wieku 24-59 miesięcy z próby *Belshe 2007*), TLAIV vs TIV; *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Co więcej odnaleziono również publikację *Ambrose 2014a*, w której podano informację na temat skuteczność porównania TLAIV vs PBO z badania *Belshe 2007*, uwzględniając podział na różne rodzaje grypy – umiarkowana/ciężka lub łagodna. Skuteczność szczepionki była dla nich nieco większa w przypadku pierwszej i wyniosła odpowiednio 52,2% (95% CI: 31,6%; 66,6%) i 45,0% (95% CI: 28,6%; 57,5%).

7.4.2 Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

Ocenę skuteczności szczepienia, rozumianą jako zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego (AOM, z ang. *acute otitis media*), odnaleziono w próbach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*. Dodatkowe informacje na temat odnaleziono również w publikacji *Heikkinen 2013*. W publikacji *Ashkenazi 2006* podano definicję AOM ogółem, który określono jako nieprawidłowy wygląd błony bębenkowej (pod względem koloru, położenia i/lub ruchliwości), sugerujący wysięk ucha środkowego z co najmniej jednym z następujących kryteriów: gorączka (38°C w odbytnicy czy 37,5°C mierzona pod pachą), ból ucha, drażliwość, biegunka, wymioty, wyciek z ucha nie spowodowany zewnętrznym zapaleniem ucha lub inne objawy infekcji dróg oddechowych. Z kolei AOM związane z gorączką zdefiniowano jako AOM, któremu towarzyszy gorączka (38°C w odbytnicy czy 37,5°C mierzona pod pachą), a AOM związane z grypą jako przypadki AOM u dzieci z grypą potwierdzoną laboratoryjnie dla szczepu dopasowanego (*child with a positive culture for influenza virus antigenically similar to a strain in the*

vaccin). Z kolei w publikacji *Heikkinen 2013* podano, że w drugiej próbie AOM ogółem rozpoznawano na podstawie diagnozy klinicznej wykonanej przez podmiot świadczący opiekę zdrowotną, ze stwierdzeniem gorączki jako części tej diagnozy. Wszystkie pozyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Liczba i odsetek pacjentów z danym przypadkiem AOM, TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI) [†]	VE (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
AOM ogółem, wszystkie epizody^{^^**}						
<i>Belshe 2007</i>	3900	503 (12,9%)	3919	558 (14,2%)	0,897 (0,788; 1,02)	10,3% (-2,0%; 21,2%)
<i>Ashkenazi 2006</i>	1048	50 (4,8%)	1034	50 (4,8%)	0,982 (0,653; 1,477)	1,8% (-47,7%; 34,7%)
dane połączone (<i>pooled</i>)	4948	553 (11,2%)	4953	608 (12,3%)	0,903 (0,799; 1,021)	9,7% (-2,1%; 20,1%)
AOM związane z grypą, pierwszy epizod^{^^}						
<i>Ashkenazi 2006[^]</i>	1050	2 (0,2%*)	1035	6 (0,6%*)	0,33 (0,07; 1,62); p = 0,1722*	67% (-62%; 93%)*
wszystkie szczepy dopasowane	3916	10 (0,3%)	3936	10 (0,3%)	0,996 (0,404; 2,46)	0,4% (-146%; 59,6%)
<i>Belshe 2007</i>	3916	26 (0,7%)	3936	54 (1,4%)	0,494 (0,305; 0,785)	50,6% (21,5%; 69,5%), p=0,004

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** ponieważ autorzy publikacji *Heikkinen 2013* podali wyniki łączne dla obu prób, nie wykonywano osobnej metaanalizy danych; analiza w publikacji uwzględniała jedynie dzieci, które otrzymały pełny cykl szczepienia – 2 dawki w przypadku wcześniej nieszczepionych, a 1 dawkę w przypadku wcześniej szczepionych (w populacji PP);

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;

[^] przeliczono na populację PP (tak jak w badaniu *Belshe 2007*); dodatkowo w publikacji podano, że nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w częstości występowania wszystkich przypadków AOM (*all episodes of AOM*); wszystkie szczepy dopasowane;

^{^^} w przypadku oceny pierwszych epizodów „n” oznacza liczbę pacjentów, a w przypadku wszystkich epizodów liczbę zdarzeń, odpowiednio też „%” oznacza odsetek pacjentów i wskaźnik częstości.

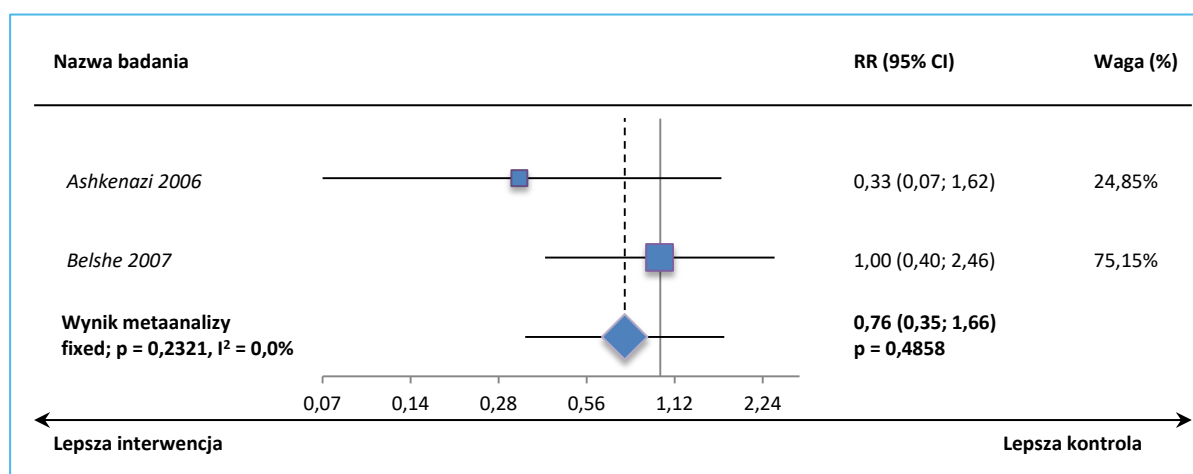
W próbie *Ashkenazi 2006* nie odnotowano znamienych różnic między TLAIV i TIV we wpływie na zmniejszanie ryzyka występowania pierwszego epizodu AOM związanego z grypą – autorzy podali także, że nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w częstości występowania wszystkich przypadków AOM. Podobne obserwacje odnośnie AOM związanych z grypą poczynili autorzy badania *Belshe*

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

2007, biorąc pod uwagę wszystkie szczepy dopasowane. Z kolei w analizie bez względu na dopasowanie szczepów wykazano istotne, ponad 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 50,6% (95% CI: 21,5%; 69,5%), $p = 0,004$. Metaanaliza danych z obu badań (biorąc pod uwagę szczepy dopasowane), wykazała brak istotnych różnic między szczepieniem TLAIV a TIV w ocenie zmniejszania ryzyka występowania pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 24% (95% CI: -66%; 65%).

Wykres 89. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą (szczepy dopasowane); TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



W dodatkowo odnalezionej publikacji *Heikkinen 2013* podano także informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV vs TIV w zmniejszaniu ryzyka wszystkich epizodów AOM ogółem, bez względu na dopasowanie szczepów – różnice między grupami nie były znamienne, VE = 9,7% (95% CI: -2,1%; 20,1%) (dane połączone z obu prób).

Z kolei w publikacji *Block 2011* wykazano, że skuteczność szczepionki (na podstawie danych z badań *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*) wyrażona jako zmniejszenie ryzyka występowania AOM związanego z grypą wyniosła wśród dzieci w wieku 24-83 miesiące 61,7% (95% CI: 20,9%; 82,7%) (analiza bez względu na dopasowanie szczepów). Nieco mniejsza była uwzględniając całą populację tych badań – VE = 54,0% (95% CI: 27,0%; 71,7%). Szczegółowe dane na ten temat przedstawia poniższa tabela.

Tabela 61. Liczba i odsetek pacjentów z danym przypadkiem AOM związanym z grypą, TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (publikacja *Block 2011*).

Publikacja	TLAIV		TIV		VE (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Dzieci w wieku 24-83 mies.					
<i>Block 2011</i>	2872	11 (0,38%)	2903	29 (1,00%)	61,7% (20,9%; 82,7%)
Cała populacja					
<i>Block 2011</i>	4966	28 (0,56%)	4971	61 (1,23%)	54,0% (27,0%; 71,7%)

7.4.3 Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych

W próbie *Belshe 2007* odnaleziono również informacje na temat oceny skuteczności szczepionki, rozpatrywanej jako zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych (w badaniu zdefiniowano ten punkt końcowy jako LRI, z ang. *lower respiratory illness* – w niniejszym rozdziale skorzystano ze skrótu LRD, jak dla opisu porównania TLAIV vs PBO). W próbie oceniono LRD związane z grypą. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Liczba i odsetek pacjentów z LRD związanymi z grypą, TLAIV vs TIV; badanie *Belshe 2007*.

Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI)†	VE (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
wszystkie szczepy dopasowane						
<i>Belshe 2007</i>	3916	8 (0,2%)	3936	11 (0,3%)	0,755 (0,29; 1,898)	24,5% (-89,8%; 71,0%)
wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie						
<i>Belshe 2007</i>	3916	18 (0,5%)	3936	33 (0,8%)	0,541 (0,298; 0,956)	45,9% (4,4%; 70,2%)

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach.

W przypadku oceny szczepów dopasowanych nie stwierdzono istotnych różnic między TLAIV a TIV. Z kolei biorąc pod uwagę szczepy bez względu na dopasowanie, szczepienie TLAIV w porównaniu do TIV wiązało się z ponad 45% zmniejszeniem ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych związanych z grypą, VE = 45,9% (95% CI: 4,4%; 70,2%).

7.4.4 Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych

Dodatkowo w próbie *Ashkenazi 2006* przedstawiono ocenę efektywności szczepienia, m.in. ocenę użycia antybiotyków lub innych leków stosowanych w terapii zakażeniach dróg oddechowych czy liczby dni opuszczonych w szkole lub pracy. Pozyskane dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 63. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006*.

Punkt końcowy efektywności	TLAIV		TIV		VE (95% CI)
	N [^]	n ^{^^} (%)	N [^]	n ^{^^} (%)	
1 sezon					
Użycie antybiotyków lub innych leków stosowanych w terapii zakażeń dróg oddechowych	1048	368 (35,1%)	1034	354 (32,2%)	-2,6% (-16,3; 9,5%)
Niezaplanowane wizyty lekarskie (<i>unscheduled healthcare provider visits</i>) [dni]	72476	878 (1,2%)	71337	949 (1,3%)	8,9% (1,5%; 15,8%)
Nocna hospitalizacja	1048	12 (1,1%)	1034	11 (1,1%)	-7,6% (-134,6%; 50,3%)
Liczba dni opuszczonych w szkole, przedszkole czy opiece dziennej	55892	1145 (2,0%)	55490	1357 (2,4%)	16,2% (10,4%; 21,6%)
Świszczący oddech związany chorobami grypopodobnymi (<i>influenza-like illness</i>)	1048	77 (7,3%)	1034	71 (6,9%)	-7,0% (-42,2%; 19,4%)

[^] liczba dzieci lub łączna liczba dni;

^{^^} liczba zdarzeń lub liczba dni ze zdarzeniem.

Spośród punktów końcowych analizowanych w ramach oceny efektywności szczepionki, tylko w przypadku niezaplanowanych wizyt lekarskich i liczby dni opuszczonych w szkole, przedszkolu czy opiece dziennej odnotowano istotne różnice między dziećmi szczepionymi TLAIV, a tymi, które otrzymały TIV. Szczepienie doprowadziło do około 9% zmniejszenia ryzyka konieczności niezaplanowanych wizyt lekarskich i około 16% zmniejszenie ryzyka opuszczenia dni w szkole, przedszkolu czy dziennej opiece z powodu choroby, odpowiednio VE = 8,9% (95% CI: 1,5%; 15,8%) i VE = 16,2% (10,4%; 21,6%).

Dodatkowo w publikacji *Ambrose 2014* odnaleziono informacje na temat oceny efektywności w populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące z potwierdzoną grypą z badania *Ashkenazi 2006* (ocena absenteizmu została przeprowadzona w ogólnej populacji badania). Zebrano je w poniższej tabeli poglądowo, gdyż w publikacji tej nie podano dokładnych informacji na temat liczby pacjentów uwzględnionych w anali-

zach, co uniemożliwiło obliczenia RR i VE. Autorzy wskazali jednak, że u dzieci szczepionych TLAIV w porównaniu do pacjentów z grupy TIV istotnie mniejszy był absenteizm w szkole lub opiece dziennej ($p < 0,01$).

Tabela 64. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs TIV (badanie *Ashkenazi 2006*); publikacja *Ambrose 2014*.

Punkt końcowy efektywności	TLAIV %	PBO %	Dodatkowe uwagi
Sezon 1			
Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem	83%	76%	-
Użycie antybiotyku	17%	26%	-
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	57%	83%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 3,0 vs 4,3
Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska (<i>unscheduled healthcare provider visits</i>)	26%	11%	-
AOM	9%	9%	-
Absenteizm w opiece dziennej lub szkole (liczba dni opuszczonych na 1000 dzieci)	49	199	p < 0,01, 75% redukcja

7.5 Bezpieczeństwo

7.5.1 Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz

Na podstawie danych z badań porównujących TLAIV vs TIV przeprowadzono metaanalizy dla punktów końcowych wspólnych we wszystkich włączonych próbach. W badaniu *Belshe 2007* pacjenci otrzymywali jedną lub dwie dawki szczepionki (dzieci, które nie były wcześniej szczepione), natomiast w badaniach *Ashkenazi 2006* i *Ilyushina 2015* u wszystkich pacjentów planowano podanie dwóch dawek szczepionki. Jak podali autorzy publikacji *Belshe 2007* spośród pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa ($n = 8352$), 22,5% ($n = 1880$) otrzymało wcześniej szczepienie przeciwko grypie, natomiast większość pacjentów nie była szczepiona (78,5%, $n = 6472$). Spośród pacjentów, którzy powinni otrzymać dwie dawki szczepionki i otrzymali pierwszą dawkę drugą dawkę podano 3002 (92,4%) osobom z grupy TLAIV i 3034 (94,0%) osobom z grupy TIV. Z uwagi na fakt, iż dla badania *Belshe 2007* dane dotyczące bezpieczeństwa, które mogły zostać wykorzystane w metaanalizach pochodziły z publikacji *Belshe 2008*, gdzie informacje o zdarzeniach niepożądanych występujących po podaniu pierw-

Fluenc Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

szej dawki przedstawiano odrębnie dla pacjentów otrzymujących jedną lub dwie dawki szczepionki podjęto decyzję o uwzględnieniu dla wszystkich badań danych wyłącznie o AEs występujących po podaniu drugiej z dawek (określanych jako przypadki reakcji po podaniu szczepienia). Z uwagi na bardzo niską liczebność i niską jakość próby *Ilyushina 2015* w porównaniu do pozostałych badań przeprowadzono metaanalizy bez wykorzystania danych z tego badania.

Przeprowadzone metaanalizy charakteryzują się ponadto następującymi ograniczeniami i założeniami:

- w próbie *Belshe 2007*, która była próbą z podwójnym zaślepieniem, pacjentom z obu grup podawano placebo, natomiast w pozostałych włączonych badaniach nie stosowano podwójnego zaślepienia,
- przypadki reakcji na szczepienie we włączonych próbach oceniano w różnym okresie czasu, choć różnice były nieznaczne: w badaniu *Ashkenazi 2006* przez 11 kolejnych dni po każdym podaniu szczepionki, w badaniu *Belshe 2007* w ciągu 10 dni od szczepienia,
- z uwagi na różny sposób raportowania danych dotyczących występowania gorączki w niniejszych metaanalizach przyjęto progi odcięcia temperatury:
 - $> 37,5^{\circ}\text{C}$, gdzie uwzględniono dane dla próby *Ashkenazi 2006* o pacjentach z gorączką $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ i dla próby *Belshe 2007* o pacjentach z gorączką $> 37,8^{\circ}\text{C}$,
 - $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$, gdzie uwzględniono dane z badania *Ashkenazi 2006* o pacjentach z gorączką $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ i z badania *Belshe 2007* o pacjentach z gorączką $> 38,9^{\circ}\text{C}$,
- w przypadku oceny ciężkich zdarzeń niepożądanych w próbie *Belshe 2007* raportowane dane na temat częstości ich występowania w okresie do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki, natomiast w badaniu *Ashkenazi 2006* informacje o SAEs gromadzono od momentu włączenia pacjenta do próby aż do jej zakończenia.

Dane z poszczególnych prób oraz wyniki dla przeprowadzonych metaanaliz zamieszczono w odpowiednich tabelach oraz na wykresach poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

7.5.1.1 Przypadki reakcji na szczepienie

Po podaniu drugiej dawki szczepionki TLAIV vs TIV znamiennie częściej odnotowywano występowanie kataru, RR = 1,14 (95% CI: 1,06; 1,22), NNH = 20 (95% CI: 13; 41), p = 0,0002 (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, p = 0,3866, I² = 0,0%).

W przypadku żadnego z pozostałych analizowanych reakcji reaktogenności nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs TIV; przypadki reakcji na szczepienie po podaniu drugiej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach).

AEs	Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Katar ¹	Ashkenazi 2006	1029	536 (52,1%)	1011	449 (44,4%)	1,17 (1,07; 1,28) p = 0,0006	0,08 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 30) p = 0,0005	<i>fixed</i> ; p = 0,3866, I ² = 0,0%	1,14 (1,06; 1,22) NNH = 20 (13; 41); p = 0,0002
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	509 (36,0%)	1423	464 (32,6%)	1,10 (1,00; 1,22) p = 0,0556	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0553		
Gorączka ≥37,5°C ²	Ashkenazi 2006	965	191 (19,8%)	930	172 (18,5%)	1,07 (0,89; 1,29) p = 0,4731	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4726	<i>fixed</i> ; p = 0,5446, I ² = 0,0%	1,03 (0,89; 1,19) p = 0,6909
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	137 (9,7%)	1423	141 (9,9%)	0,98 (0,78; 1,22) p = 0,8488	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8488		
Gorączka ≥38,6°C ³	Ashkenazi 2006	946	53 (5,6%)	922	47 (5,1%)	1,10 (0,75; 1,61) p = 0,6280	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6277	<i>fixed</i> ; p = 0,5767, I ² = 0,0%	1,02 (0,77; 1,37) p = 0,8785
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	36 (2,5%)	1423	39 (2,7%)	0,93 (0,59; 1,45) p = 0,7489	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7488		
Kaszel	Ashkenazi 2006	1022	417 (40,8%)	1000	378 (37,8%)	1,08 (0,97; 1,20) p = 0,1674	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1667	<i>fixed</i> ; p = 0,4759, I ² = 0,0%	1,05 (0,97; 1,14) p = 0,2599
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	352 (24,9%)	1423	349 (24,5%)	1,02 (0,89; 1,15) p = 0,8117	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8117		
Obniżenie apetytu	Ashkenazi 2006	1008	241 (23,9%)	1000	198 (19,8%)	1,21 (1,02; 1,43) p = 0,0263	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 25 (13; 201) p = 0,0257	<i>random</i> ; p = 0,0278, I ² = 79,3%	1,03 (0,72; 1,46) p = 0,8821
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	88 (6,2%)	1423	105 (7,4%)	0,84 (0,64; 1,11) p = 0,2243	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2234		

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Zmniejszenie aktywności (ospałość)	Ashkenazi 2006	984	181 (18,4%)	975	157 (16,1%)	1,14 (0,94; 1,39) p = 0,1801	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1792	<i>random</i> ; p = 0,0933, I ² = 64,5%	0,99 (0,69; 1,42) p = 0,9369
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	42 (3,0%)	1423	54 (3,8%)	0,78 (0,53; 1,16) p = 0,2272	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2256		
Drażliwość	Ashkenazi 2006	994	171 (17,2%)	993	142 (14,3%)	1,20 (0,98; 1,48) p = 0,0764	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0755	<i>fixed</i> ; p = 0,1334, I ² = 55,6%	1,10 (0,92; 1,31) p = 0,2798
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	61 (4,3%)	1423	69 (4,8%)	0,89 (0,64; 1,25) p = 0,4986	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4982		
Ból brzucha	Ashkenazi 2006	632	86 (13,6%)	693	88 (12,7%)	1,07 (0,81; 1,41) p = 0,6246	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6250	<i>fixed</i> ; p = 0,9549, I ² = 0,0%	1,08 (0,86; 1,35) p = 0,5138
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	55 (3,9%)	1423	51 (3,6%)	1,09 (0,75; 1,58) p = 0,6651	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6651		
Wymioty	Ashkenazi 2006	991	105 (10,6%)	990	97 (9,8%)	1,08 (0,83; 1,40) p = 0,5577	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5576	<i>fixed</i> ; p = 0,5132, I ² = 0,0%	1,02 (0,84; 1,24) p = 0,8496
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	80 (5,7%)	1423	85 (6,0%)	0,95 (0,70; 1,27) p = 0,7231	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7230		
Ból gardła	Ashkenazi 2006	985	128 (13,0%)	980	100 (10,2%)	1,27 (1,00; 1,63) p = 0,0542	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0531	<i>fixed</i> ; p = 0,4902, I ² = 0,0%	1,21 (0,99; 1,47) p = 0,0623
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	70 (5,0%)	1423	64 (4,5%)	1,10 (0,79; 1,53) p = 0,5669	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5668		
Ból głowy	Ashkenazi 2006	630	75 (11,9%)	698	74 (10,6%)	1,12 (0,83; 1,52) p = 0,4527	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4536	<i>fixed</i> ; p = 0,8876, I ² = 0,0%	1,11 (0,86; 1,44) p = 0,4325
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	31 (2,2%)	1423	29 (2,0%)	1,08 (0,65; 1,78) p = 0,7730	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7729		

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Dreszcze	<i>Ashkenazi 2006</i>	622	28 (4,5%)	684	26 (3,8%)	1,18 (0,70; 2,00) p = 0,5259	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5270	<i>fixed</i> ; p = 0,1246, I ² = 57,6%	0,92 (0,61; 1,41) p = 0,7120
	<i>Belshe 2007 (Belshe 2008)</i>	1413	11 (0,8%)	1423	19 (1,3%)	0,58 (0,28; 1,22) p = 0,1524	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1468		
Bóle mięśni	<i>Ashkenazi 2006</i>	623	33 (5,3%)	685	37 (5,4%)	0,98 (0,62; 1,55) p = 0,9332	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,9331	<i>fixed</i> ; p = 0,4432, I ² = 0,0%	0,89 (0,60; 1,32) p = 0,5623
	<i>Belshe 2007 (Belshe 2008)</i>	1413	11 (0,8%)	1423	16 (1,1%)	0,69 (0,32; 1,49) p = 0,3457	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3425		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w badaniu *Ashkenazi 2006* katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa, w badaniu *Belshe 2007* katar/zatkany nos;

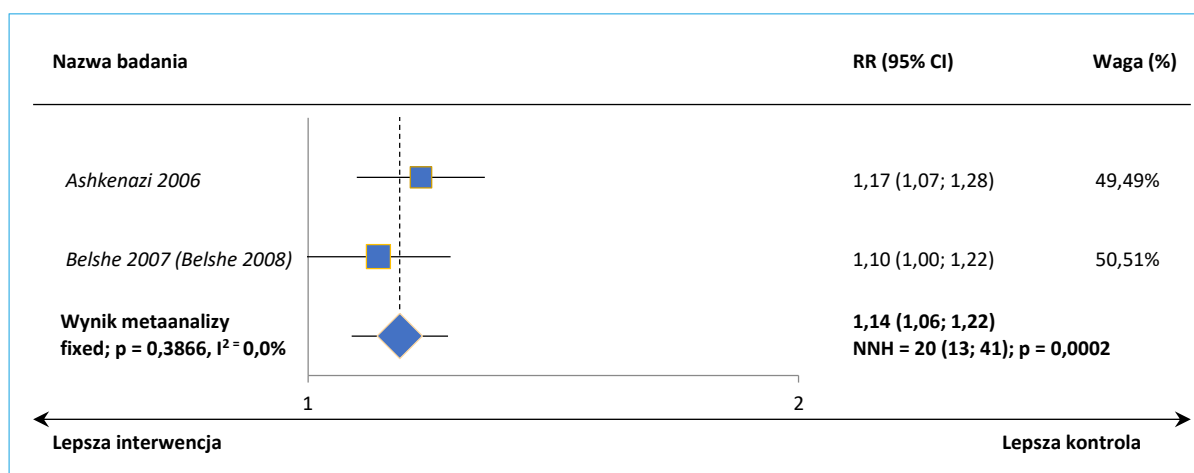
2 uwzględniono dane dla próby *Ashkenazi 2006* o pacjentach z gorączką $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ i dla próby *Belshe 2007* o pacjentach z gorączką $> 37,8^{\circ}\text{C}$;

3 uwzględniono dane z badania *Ashkenazi 2006* o pacjentach z gorączką $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ i z badania *Belshe 2007* o pacjentach z gorączką $> 38,9^{\circ}\text{C}$.

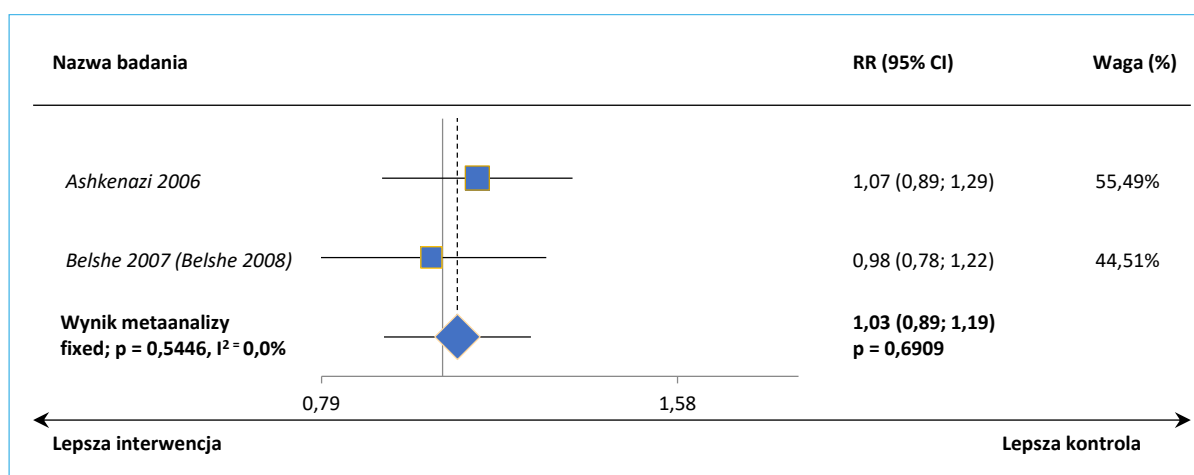
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 90. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



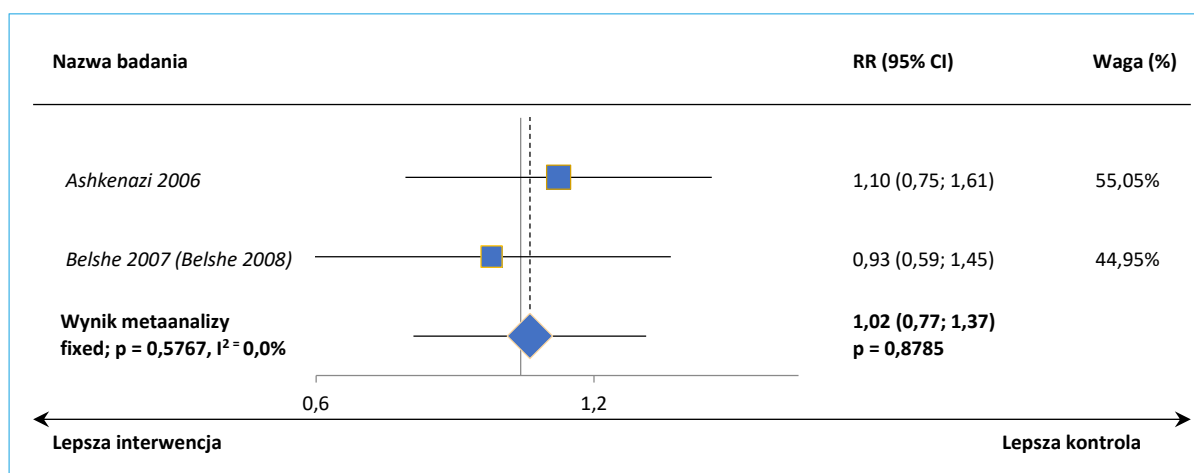
Wykres 91. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



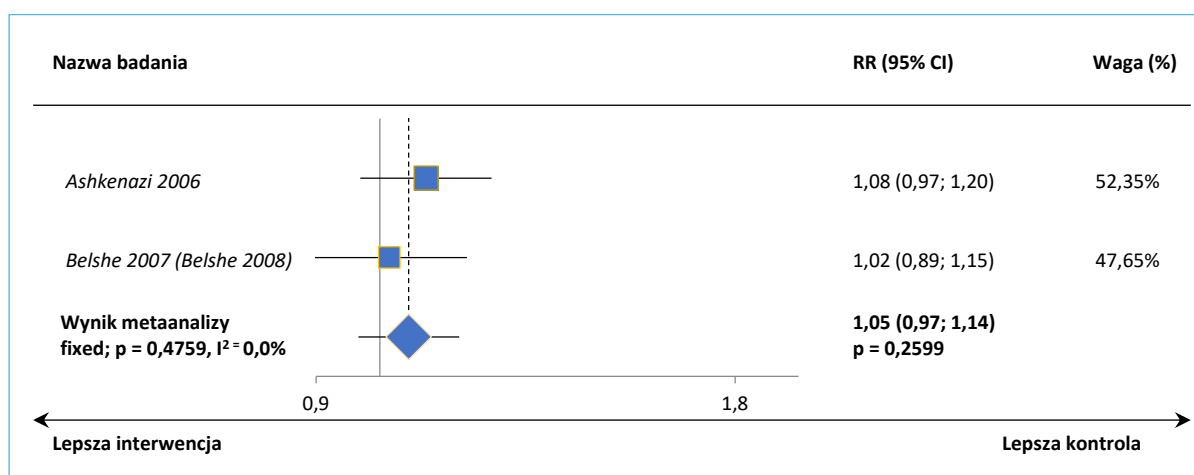
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 92. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



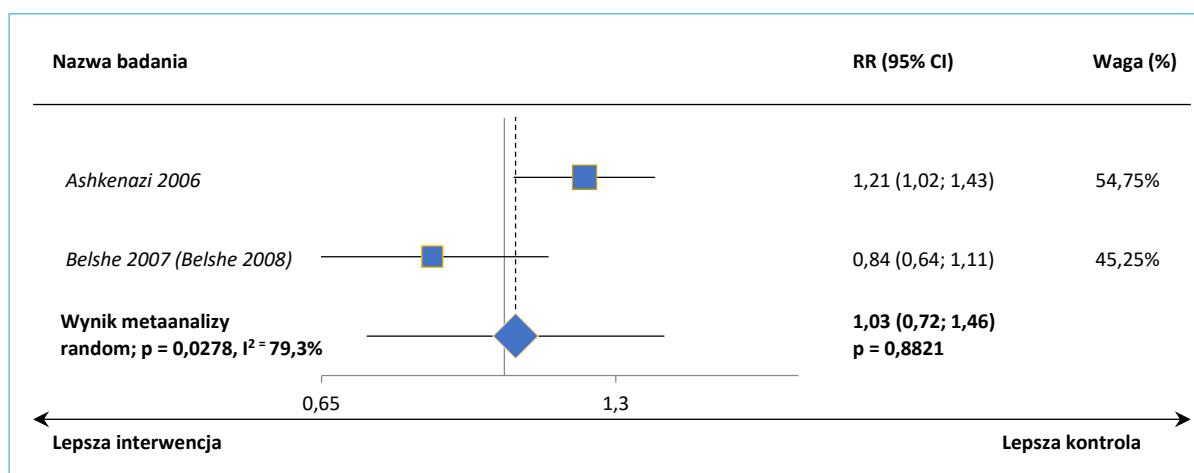
Wykres 93. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



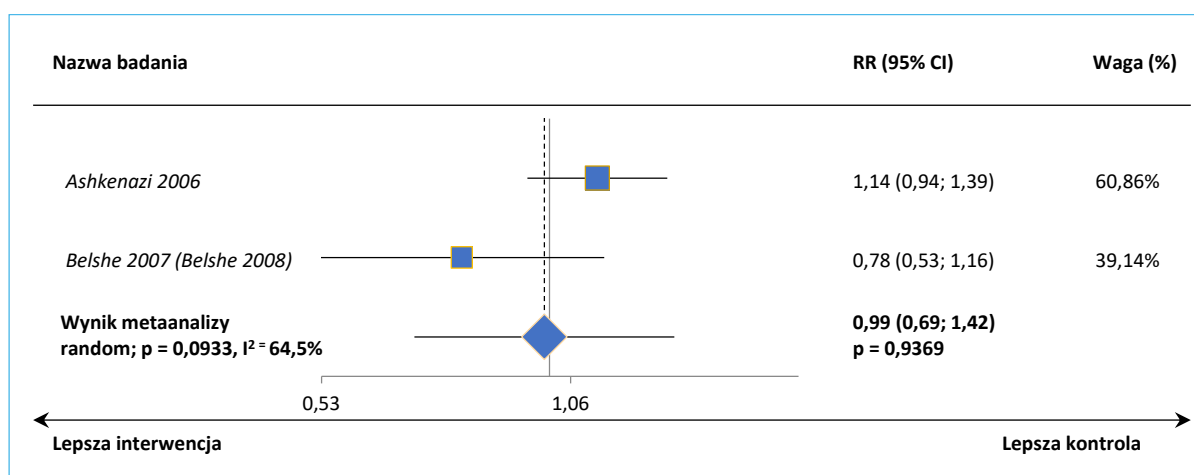
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 94. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (*Ashkenazi 2006, Belshe 2007*).



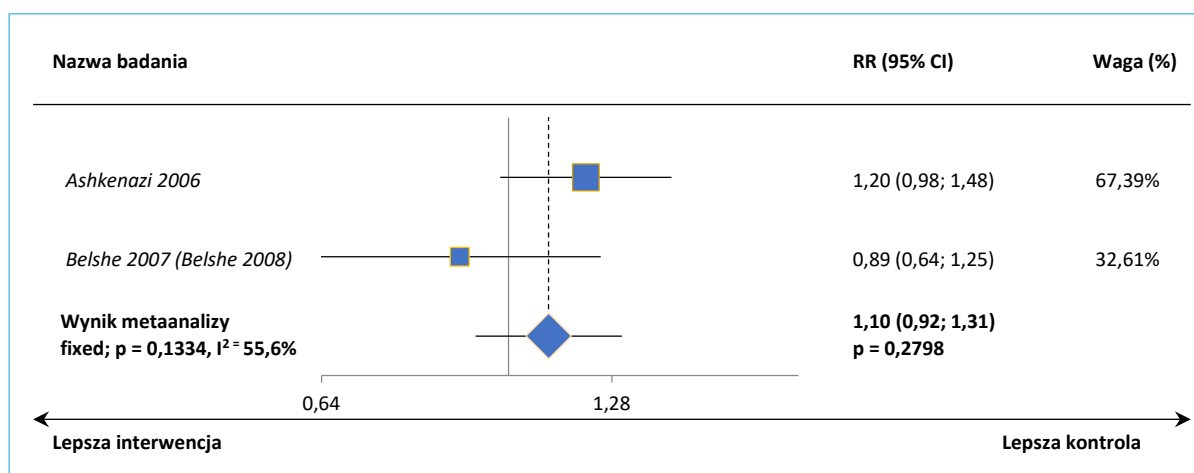
Wykres 95. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia aktywności (ospałości) po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (*Ashkenazi 2006, Belshe 2007*).



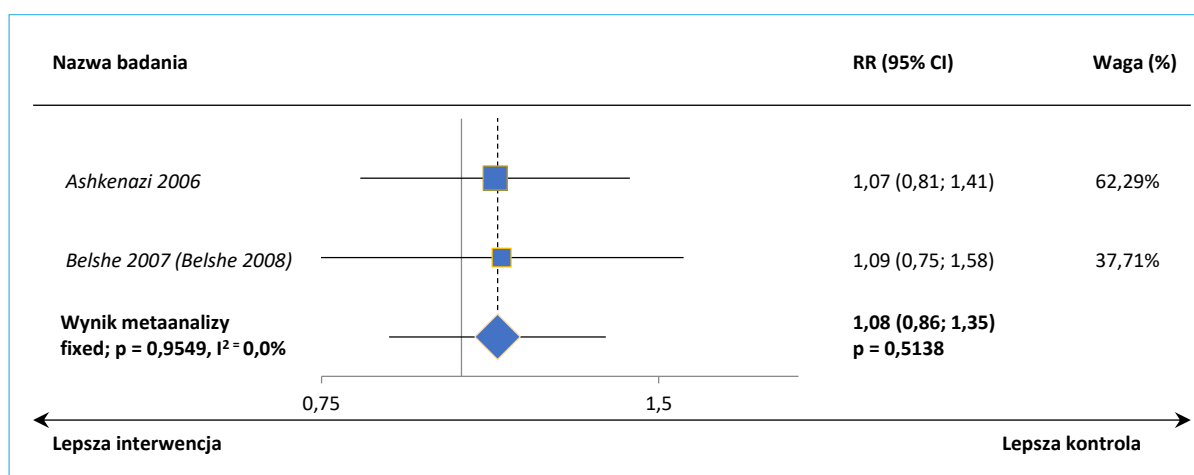
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 96. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



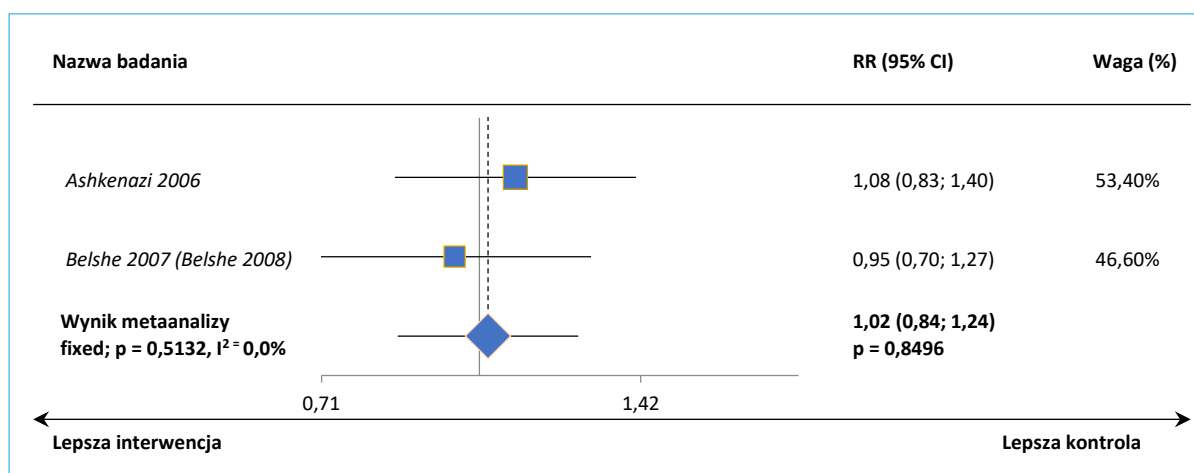
Wykres 97. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu brzucha po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



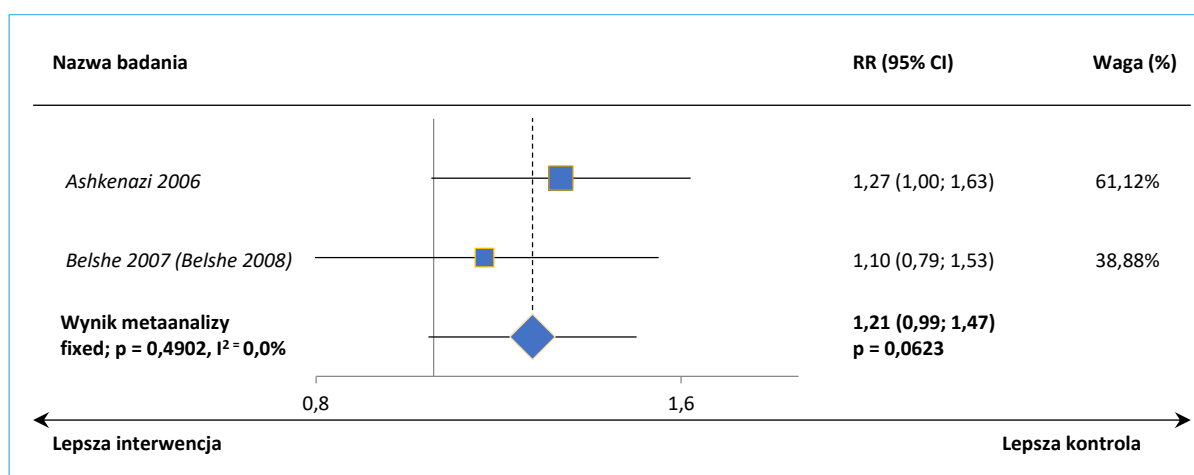
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 98. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



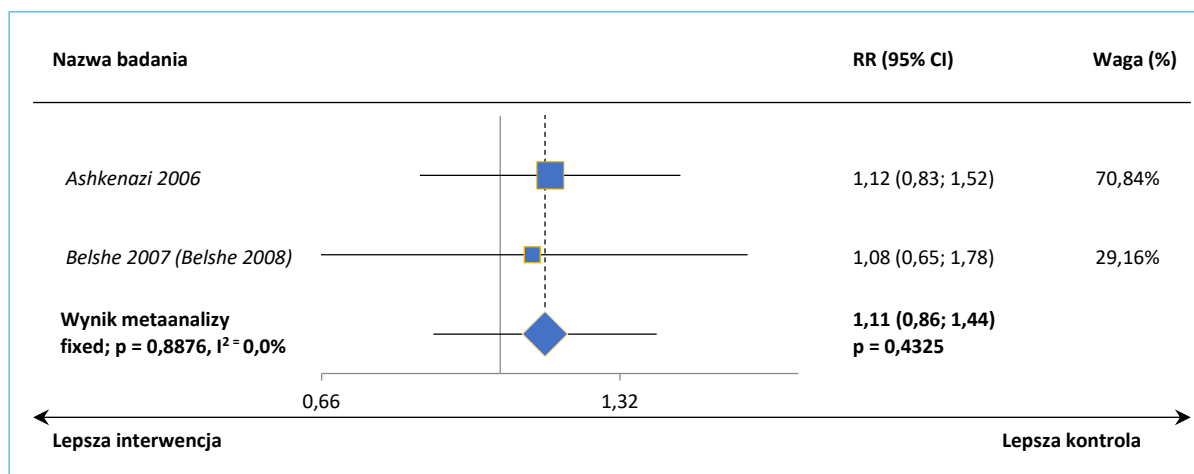
Wykres 99. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu gardła po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



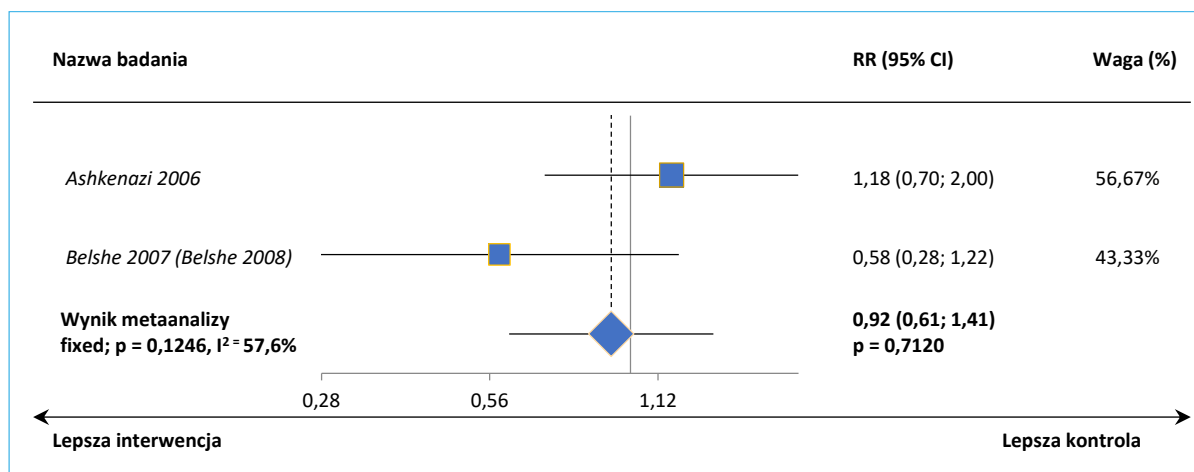
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 100. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu głowy po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



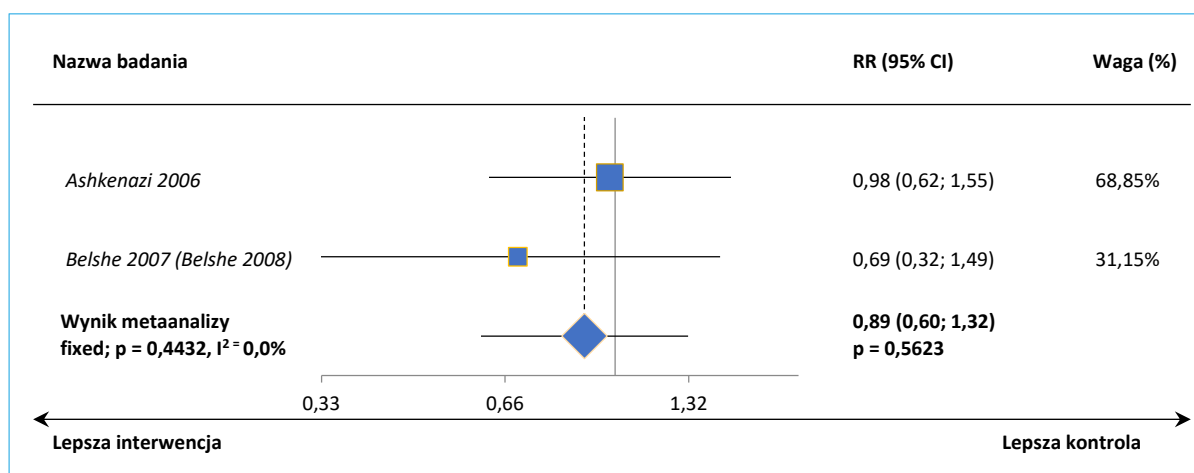
Wykres 101. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia dreszczy po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 102. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólów mięśni po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



7.5.1.2 SAEs

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV vs TIV w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 1,11 (95% CI: 0,91; 1,35), p = 0,2985 (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, p = 0,4899, I² = 0,0%).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

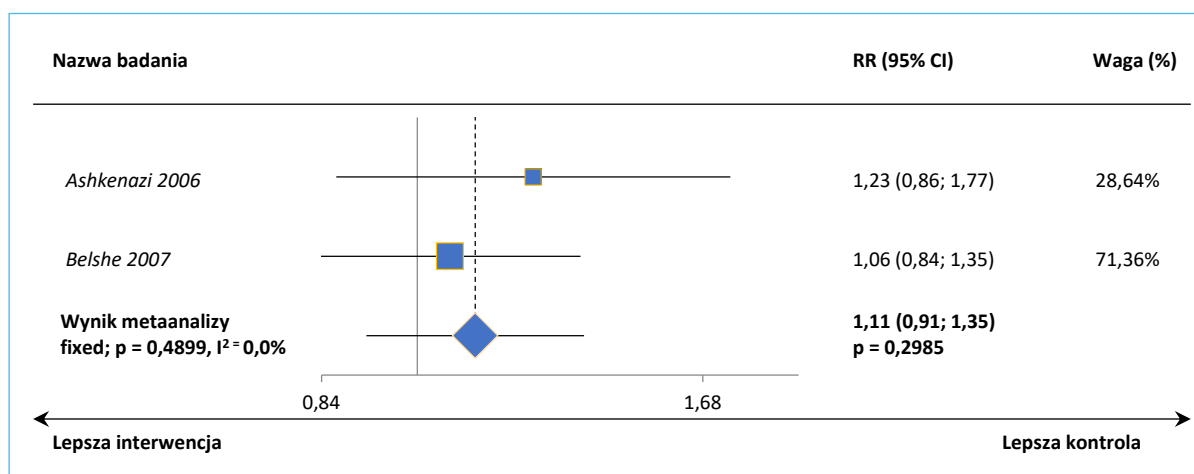
Tabela 66. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs TIV; SAEs (dane wykorzystane w metaanalizach).

AEs	Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
jakiegokolwiek SAEs	Ashkenazi 2006	1103*	64 (5,8%)	1085*	51 (4,7%)	1,23 (0,86; 1,77) p = 0,2492	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2476	<i>fixed</i> ; p = 0,4899, I ² = 0,0%	1,11 (0,91; 1,35) p = 0,2985
	Belshe 2007	4179	136 (3,3%)	4173	128 (3,1%)	1,06 (0,84; 1,35) p = 0,6253	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6252		

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 103. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia SAEs; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



7.5.2 Ocena bezpieczeństwa w badaniu Ashkenazi 2006

7.5.2.1 Przypadki reakcji na szczepienie u >1% pacjentów w ciągu 11 dni od szczepienia

W badaniu Ashkenazi 2006 raportowano przypadki reaktogenności występujące u > 1% pacjentów. Przypadki te były monitorowane przez rodziców lub opiekunów pacjentów przez 11 kolejnych dni po każdym podaniu szczepionki. Przypadki reakcji na szczepienie, które wymagały konsultacji medycznej odnotowywano jako zdarzenia niepożądane. Dodatkowo wśród pacjentów przydzielonych do grupy TIV prowadzono ocenę występujących reakcji miejscowych po podaniu szczepionki (zaczerwienia, obrzęku, bólu w miejscu wstrzyknięcia).

Dane przedstawione w publikacji Ashkenazi 2006 podsumowano poniżej.

Tabela 67. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Ashkenazi 2006 – przypadki reakcji na szczepienie u > 1% pacjentów w ciągu 11 dni od szczepienia.

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Po podaniu 1. dawki						
Jakiegokolwiek AE	990	863 (87,2%)	945	791 (83,7%)	1,04 (1,00; 1,08) p=0,0311	0,03 (0,00; 0,07) NNH=29 (16; 309) p=0,0306
Katar lub przekrwienie	1067	729 (68,3%)	1051	579 (55,1%)	1,24 (1,16; 1,33)	0,13 (0,09; 0,17)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
błony śluzowej nosa					p<0,0001	NNH=8 (6; 11) p<0,0001
Gorączka ≥37,5°C	983	231 (23,5%)	972	208 (21,4%)	1,10 (0,93; 1,30) p=0,2662	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,2656
Gorączka ≥38,6°C	961	49 (5,1%)	954	62 (6,5%)	0,78 (0,55; 1,13) p=0,1911	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,1898
Kaszel	1057	467 (44,2%)	1036	457 (44,1%)	1,00 (0,91; 1,10) p=0,9744	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9744
Konieczność zastosowania leków przeciwgorączkowych	985	202 (20,5%)	995	184 (18,5%)	1,11 (0,93; 1,33) p=0,2581	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,2577
Konieczność zastosowania leków zapobiegających gorączce	1013	156 (15,4%)	1000	143 (14,3%)	1,08 (0,87; 1,33) p=0,4880	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,4877
Obniżenie apetytu	1047	309 (29,5%)	1034	277 (26,8%)	1,10 (0,96; 1,26) p=0,1676	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,1669
Zmniejszenie aktywności	1039	265 (25,5%)	1009	231 (22,9%)	1,11 (0,96; 1,30) p=0,1684	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,1674
Drażliwość	1047	224 (21,4%)	1021	195 (19,1%)	1,12 (0,94; 1,33) p=0,1946	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1937
Ból brzucha	645	136 (21,1%)	708	131 (18,5%)	1,14 (0,92; 1,41) p=0,2335	0,03 (-0,02; 0,07) p=0,2341
Wymioty	1035	119 (11,5%)	1033	124 (12,0%)	0,96 (0,76; 1,21) p=0,7208	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,7207
Ból gardła	1018	115 (11,3%)	1000	120 (12,0%)	0,94 (0,74; 1,20) p=0,6224	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,6224
Świszczący oddech	1032	96 (9,3%)	1020	101 (9,9%)	0,94 (0,72; 1,23) p=0,6449	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6448
Ból głowy	634	90 (14,2%)	695	89 (12,8%)	1,11 (0,84; 1,46) p=0,4586	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4593
Dreszcze	638	37 (5,8%)	688	53 (7,7%)	0,75 (0,50; 1,13) p=0,1703	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,1660
Bóle mięśni	632	36 (5,7%)	685	50 (7,3%)	0,78 (0,52; 1,18) p=0,2410	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,2370
Po podaniu 2. dawki						
Jakiegokolwiek AE	911	694 (76,2%)	880	648 (73,6%)	1,03 (0,98; 1,09) p=0,2150	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,2144
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	1029	536 (52,1%)	1011	449 (44,4%)	1,17 (1,07; 1,28) p=0,0006	0,08 (0,03; 0,12) NNH=14 (9; 30) p=0,0005
Gorączka ≥37,5°C	965	191 (19,8%)	930	172 (18,5%)	1,07 (0,89; 1,29)	0,01 (-0,02; 0,05)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
					p=0,4731	p=0,4726
Gorączka $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$	946	53 (5,6%)	922	47 (5,1%)	1,10 (0,75; 1,61) p=0,6280	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6277
Kaszel	1022	417 (40,8%)	1000	378 (37,8%)	1,08 (0,97; 1,20) p=0,1674	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,1667
Konieczność zastosowania leków przeciwgorączkowych	967	177 (18,3%)	968	152 (15,7%)	1,17 (0,96; 1,42) p=0,1283	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,1275
Konieczność zastosowania leków zapobiegających gorączce	977	126 (12,9%)	975	116 (11,9%)	1,08 (0,86; 1,37) p=0,5032	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5029
Obniżenie apetytu	1008	241 (23,9%)	1000	198 (19,8%)	1,21 (1,02; 1,43) p=0,0263	0,04 (0,00; 0,08) NNH=25 (13; 201) p=0,0257
Zmniejszenie aktywności	984	181 (18,4%)	975	157 (16,1%)	1,14 (0,94; 1,39) p=0,1801	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1792
Drażliwość	994	171 (17,2%)	993	142 (14,3%)	1,20 (0,98; 1,48) p=0,0764	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0755
Ból brzucha	632	86 (13,6%)	693	88 (12,7%)	1,07 (0,81; 1,41) p=0,6246	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,6250
Wymioty	991	105 (10,6%)	990	97 (9,8%)	1,08 (0,83; 1,40) p=0,5577	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,5576
Ból gardła	985	128 (13,0%)	980	100 (10,2%)	1,27 (1,00; 1,63) p=0,0542	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0531
Świszczący oddech	987	77 (7,8%)	986	71 (7,2%)	1,08 (0,79; 1,48) p=0,6127	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6126
Ból głowy	630	75 (11,9%)	698	74 (10,6%)	1,12 (0,83; 1,52) p=0,4527	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4536
Dreszcze	622	28 (4,5%)	684	26 (3,8%)	1,18 (0,70; 2,00) p=0,5259	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,5270
Bóle mięśni	623	33 (5,3%)	685	37 (5,4%)	0,98 (0,62; 1,55) p=0,9332	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,9331

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po podaniu 1. dawki

W grupie TLAIV vs TIV po podaniu pierwszej dawki z namiennie częściej występowały jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako przypadki reakcji po szczepieniu: RR = 1,04 (95% CI: 1,00; 1,08), NNH = 29 (95% CI: 16; 309), p = 0,0306. Poszczególne przypadki reaktogenności odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i TIV, z wyjątkiem kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa, dla

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

którego odnotowano znamienne różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia, RR = 1,24 (95% CI: 1,16; 1,33), NNH = 8 (95% CI: 6; 11), $p < 0,0001$.

Po podaniu 2. dawki

Po podaniu drugiej dawki znamienne częściej w grupie TLAIV vs TIV odnotowywano katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa: RR = 1,17 (95% CI: 1,07; 1,28), NNH = 14 (95% CI: 9; 30), $p = 0,0005$ oraz obniżenie apetytu: RR = 1,21 (95% CI: 1,02; 1,43), NNH = 25 (95% CI: 13; 201), $p = 0,0257$.

Reakcje miejscowe w grupie TIV

Spośród pacjentów z grupy TIV reakcje miejscowe odnotowano u 31,6% i 28,9%, odpowiednio po podaniu pierwszej i drugiej dawki szczepionki. Ból w miejscu wstrzyknięcia odnotowano u odpowiednio 24,2% i 23,3% pacjentów.

Przypadki reaktogenności zaklasyfikowane jako AEs

Jak podali autorzy publikacji *Ashkenazi 2006* częstość występowania reaktogenności zaklasyfikowane jako zdarzeń niepożądanych w ciągu 11 dni od podania pierwszej dawki szczepionki była znamienne wyższa w grupie TLAIV vs TIV, 33,8% vs 29,6%, $p = 0,0039$, z uwagi na wyższą częstość występowania nieżyty nosa w tej grupie (8,7% vs 5,3%, $p = 0,002$). Również po podaniu drugiej z dawek, obserwowano podobny trend, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie – AEs wystąpiły u 32,4% z grupy TLAIV vs 28,6% z grupy TIV, $p = 0,059$ (częstość występowania nieżyty nosa: 6,1% vs 3,8%, $p = 0,021$ i zapalenia ucha środkowego: 3,7% vs 1,8%, $p = 0,011$).

Ostre zapalenie ucha środkowego

Ponadto w publikacji *Block 2011* podano dane dotyczące częstości występowania ostrego zapalenia ucha środkowego traktowanego jako AEs. W publikacji *Block 2011* podano, że ostre zapalenie ucha środkowego (w publikacji podano, że zdarzenie to oceniano w okresie 28 dni od podania szczepionki) w pierwszym roku, dotyczyło 4,6% vs 4,2% pacjentów po podaniu pierwszej z dawek ($p = 0,677$) oraz 6,8% vs 5,6% pacjentów po podaniu drugiej z dawek ($p = 0,281$), odpowiednio w grupach TLAIV vs TIV.

7.5.2.2 AEs prowadzące do przerwania leczenia

W trakcie próby *Ashkenazi 2006* odnotowano 1 przypadek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia: 4-letnie dziecko z grupy TIV zostało wykluczone z dalszego udziału w próbie po 26 dniach od podania pierwszej dawki szczepionki, po tym jak rozwinęło się u niego zakażenie krztuścem, w opinii badaczy niezwiązane z przyjętą szczepionką.

7.5.2.3 Przypadki świszczącego oddechu

W badaniu *Ashkenazi 2006* (zgodnie z założeniami badaczy i włączoną populacją docelową) szczegółowej ocenie poddano częstość występowania przypadków świszczącego oddechu. Dane analizowano w podziale na różne okresy czasowe obserwacji oraz ze względu na metodę oceny: 1) za pomocą dziennika, w którym odnotowywano przypadki raportowane przez rodziców/opiekunów dziecka; 2) jako opisy przypadków tj. przypadki świszczącego oddechu związane z zachorowaniem grypopodobnym (ILI); 3) przypadki raportowane przez lekarzy; 4) przypadki raportowane z użyciem jakiegokolwiek z wymienionych metod.

Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006* - przypadki świszczącego oddechu.

Okres obserwacji; metoda oceny	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N ¹	n (%)	N ¹	n (%)		
Po podaniu 1. dawki³						
0-41 dni; jakakolwiek metoda	1107	138 (12,5%)	1080	143 (13,2%)	0,94 (0,76; 1,17) p=0,5884	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5884
0-10 dni; dziennik	1107	96 (8,7%)	1080	101 (9,4%)	0,93 (0,71; 1,21) p=0,5789	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,5789
11-41 dni; opisy przypadków	1107	56 (5,1%)	1080	53 (4,9%)	1,03 (0,71; 1,49) p=0,8709	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,8708
11-41 dni; raportowane przez lekarza	1107	45 (4,1%)	1080	36 (3,3%)	1,22 (0,79; 1,88) p=0,3659	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,3643
Po podaniu 2. dawki						
0-41 dni; jakakolwiek metoda	1068	147 (13,8%)	1046	129 (12,3%)	1,12 (0,90; 1,39) p=0,3292	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,3284
0-10 dni; dziennik	1068	77 (7,2%)	1046	71 (6,8%)	1,06 (0,78; 1,45) p=0,7039	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7037
11-41 dni; opisy przypadków	1068	67 (6,3%)	1046	62 (5,9%)	1,06 (0,76; 1,48) p=0,7397	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,7396
11-41 dni; raportowane	1068	54 (5,1%)	1046	53 (5,1%)	1,00 (0,69; 1,44)	0,00 (-0,02; 0,02)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Okres obserwacji; metoda oceny	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N ¹	n (%)	N ¹	n (%)		
przez lekarza					p=0,9910	p=0,9910

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 liczba pacjentów uczestniczących w badaniu w oceniany okresie obserwacji;

2 dla pierwszej dawki szczepionki dane na temat świszczącego oddechu zbierane były do 41 dnia lub do momentu podania drugiej dawki, zależnie które wystąpiło wcześniej;

3 liczba pacjentów z ≥ 1 przypadkiem w ocenianym okresie obserwacji dla danej metody zbierania danych.

Jak podali autorzy publikacji *Ashkenazi 2006* częstość występowania przypadków świszczącego oddechu była zbliżona w obu grupach, niezależnie od metody ich oceny.

Nie odnotowano różnic w częstości występowania pierwszego przypadku świszczącego oddechu zaklasyfikowano jako reakcja reaktogenności, jak również w prawdopodobieństwie wystąpienia zapalenia oskrzeli, skurczu oskrzeli, kaszlu, duszności, zapalenia płuc, zapalenia oskrzelików lub zakażenia dolnych dróg oddechowych zaklasyfikowanych jako AEs po każdej z dawek szczepionki.

Ogółem, pierwszy epizod świszczącego oddechu odnotowano u 12,5% i 13,2% oraz 13,8% i 12,3% pacjentów z grup TLAIV i TIV, odpowiednio w ciągu 42 dni po podaniu pierwszej i drugiej dawki szczepionki. Po podaniu pierwszej dawki szczepionki pojedynczy epizod świszczącego oddechu pomiędzy 11 a 41 dniem odnotowano u 5,0% (55) pacjentów z grupy TLAIV i 4,5% (49) pacjentów z grupy TIV – spośród nich odpowiednio 44 i 32 przypadki odnotowane były przez lekarzy, a jedynie 1 pacjent w grupie TLAIV i 4 pacjentów z grupy TIV doświadczyło 2 epizodów odnotowanych przez lekarza. Po podaniu drugiej dawki szczepionki pojedynczy epizod świszczącego oddechu pomiędzy 11 a 41 dniem odnotowano u 6,0% (64) pacjentów z grupy TLAIV i 5,5% (58) pacjentów z grupy IV. Pojedyncze epizody odnotowane przez lekarzy wystąpiły u 52 vs 51 pacjentów z grup TLAIV vs TIV, u 2 pacjentów z grupy TLAIV i 4 pacjentów z grupy TIV odnotowano po 2 epizody, a u 1 pacjenta z grupy TLAIV 3 epizody świszczącego oddechu.

7.5.2.4 SAEs

Dane na temat częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w próbie *Ashkenazi 2006* podsumowano w tabeli poniżej.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 69. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006* – SAEs.

SAEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
jakikolwiek SAEs	1103*	64 (5,8%)	1085*	51 (4,7%)	1,23 (0,86; 1,77) p=0,2492	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2476
≥ 1 SAEs ¹	1050	5 (0,5%)	1035	32 (3,1%)	0,15 (0,43; 2,72) p=0,8736	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,8771

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Ogółem w trakcie trwania próby *Ashkenazi 2006* odnotowano 104 przypadki ciężkich zdarzeń niepołączonych u 64 (5,8%) pacjentów z grupy TLAIV oraz 76 przypadków u 51 (4,7%) pacjentów z grupy TIV; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

U dwóch (0,2%) osób z grupy TLAIV i 4 (0,4%) osób z grupy TIV odnotowano SAEs (różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie), które w ocenie badaczy były co najmniej prawdopodobnie związane z podaną szczepionką.

Jak podali autorzy publikacji *Ashkenazi 2006* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla zdarzeń klasyfikowanych w podziale na układy, zarówno ogółem jak i dla poszczególnych kategorii.

7.5.2.5 Zgony

W trakcie badania *Ashkenazi 2006* nie odnotowano żadnego zgonu.

7.5.3 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007*

7.5.3.1 Przypadki reaktogenności

Częstość występowania bólu, zaczerwienienia lub swędzenia w miejscu wstrzyknięcia (zwykle raportowanych jako łagodne do umiarkowanych w nasileniu) była wyższa w grupie TIV niż w grupie TLAIV, w której dodatkowo podawano pacjentom PBO we wstrzyknięciu.

Wśród pacjentów szczepionych po raz pierwszy katar lub zatłoczony nos po 10 dniach od podania szczepionki odnotowano u 57,0% osób z grupy TLAIV oraz u 46,3% osób z grupy TIV.

Gorączkę zdefiniowaną jako temperaturę $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ w 2 dniu po podaniu szczepionki raportowano znamienne częściej u pacjentów otrzymujących TLAIV vs TIV, 5,4% vs 2,0%, $p < 0,001$. Dla wyższej wartości temperatury jako punktu odcięcia ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$) odsetek pacjentów z gorączką był bardzo niski ($< 1\%$ w 2 dniu po podaniu pierwszej dawki szczepionki) w obu grupach. W odniesieniu do drugiej z dawek szczepionki nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania gorączki z temperaturą $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ dla żadnego z analizowanych punktów czasowych.

Dodatkowo, w publikacji *Belshe 2008* odnaleziono informacje na temat reakcje reaktożności występujących w ciągu 10 dni od szczepienia. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 70. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* - reakcje reaktożności występujące w ciągu 10 dni od szczepienia (*Belshe 2008*).

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Po podaniu 1. dawki; osoby otrzymujące jedną dawkę						
katar/zatkany nos	663	359 (54,1%)	671	290 (43,2%)	1,25 (1,12; 1,40) p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,16) NNH = 10 (7; 18) p < 0,0001
ból gardła	663	21 (3,2%)	671	35 (5,2%)	0,61 (0,36; 1,03) p = 0,0652	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0614
kaszel	663	202 (30,5%)	671	215 (32,0%)	0,95 (0,81; 1,12) p = 0,5353	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,5351
wymioty	663	47 (7,1%)	671	43 (6,4%)	1,11 (0,74; 1,65) p = 0,6204	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6203
ból głowy	663	16 (2,4%)	671	20 (3,0%)	0,81 (0,42; 1,55) p = 0,5234	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5223
bóle mięśni	663	6 (0,9%)	671	13 (1,9%)	0,47 (0,18; 1,22) p = 0,1207	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1105
dreszcze	663	14 (2,1%)	671	7 (1,0%)	2,02 (0,82; 4,98) p = 0,1250	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1174
zmniejszenie aktywności (ospałość)	663	45 (6,8%)	671	33 (4,9%)	1,38 (0,89; 2,13) p = 0,1477	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1457
drażliwość	663	96 (14,5%)	671	87 (13,0%)	1,12 (0,85; 1,46) p = 0,4220	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,4217
ból brzucha	663	30 (4,5%)	671	32 (4,8%)	0,95 (0,58; 1,54) p = 0,8323	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8323
obniżenie apetytu	663	90 (13,6%)	671	87 (13,0%)	1,05 (0,80; 1,38) p = 0,7431	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7431
gorączka $> 37,8^{\circ}\text{C}$	663	68 (10,3%)	671	63 (9,4%)	1,09 (0,79; 1,51)	0,01 (-0,02; 0,04)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,5947	p = 0,5946
gorączka > 38,3°C	663	44 (6,6%)	671	42 (6,3%)	1,06 (0,70; 1,60) p = 0,7791	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7791
gorączka > 38,9°C	663	23 (3,5%)	671	19 (2,8%)	1,23 (0,67; 2,23) p = 0,5058	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5052
Po podaniu 1. dawki; osoby otrzymujące dwie dawki						
katar/zatkany nos	1507	740 (49,1%)	1494	613 (41,0%)	1,20 (1,11; 1,30) p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,12) NNH = 13 (9; 23) p < 0,0001
ból gardła	1507	84 (5,6%)	1494	91 (6,1%)	0,92 (0,69; 1,22) p = 0,5458	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5457
kaszel	1507	393 (26,1%)	1494	444 (29,7%)	0,88 (0,78; 0,98) p = 0,0264	-0,04 (-0,07; 0,00) NNH = 28 (15; 231) p = 0,0261
wymioty	1507	86 (5,7%)	1494	99 (6,6%)	0,86 (0,65; 1,14) p = 0,2954	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2949
ból głowy	1507	53 (3,5%)	1494	38 (2,5%)	1,38 (0,92; 2,08) p = 0,1218	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1196
bóle mięśni	1507	29 (1,9%)	1494	27 (1,8%)	1,06 (0,63; 1,79) p = 0,8126	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8126
dreszcze	1507	38 (2,5%)	1494	28 (1,9%)	1,35 (0,83; 2,18) p = 0,2284	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2262
zmniejszenie aktywności (ospałość)	1507	107 (7,1%)	1494	106 (7,1%)	1,00 (0,77; 1,30) p = 0,9956	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9956
drażliwość	1507	163 (10,8%)	1494	158 (10,6%)	1,02 (0,83; 1,26) p = 0,8312	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8312
ból brzucha	1507	83 (5,5%)	1494	94 (6,3%)	0,88 (0,66; 1,17) p = 0,3623	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3620
obniżenie apetytu	1507	188 (12,5%)	1494	178 (11,9%)	1,05 (0,86; 1,27) p = 0,6388	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6387
gorączka > 37,8°C	1507	214 (14,2%)	1494	184 (12,3%)	1,15 (0,96; 1,39) p = 0,1285	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1278
gorączka > 38,3°C	1507	112 (7,4%)	1494	109 (7,3%)	1,02 (0,79; 1,31) p = 0,8865	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8865
gorączka > 38,9°C	1507	54 (3,6%)	1494	61 (4,1%)	0,88 (0,61; 1,26) p = 0,4762	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4759
Po podaniu 2. dawki						
katar/zatkany nos	1413	509 (36,0%)	1423	464 (32,6%)	1,10 (1,00; 1,22) p = 0,0556	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0553
ból gardła	1413	70 (5,0%)	1423	64 (4,5%)	1,10 (0,79; 1,53)	0,00 (-0,01; 0,02)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,5669	p = 0,5668
kaszel	1413	352 (24,9%)	1423	349 (24,5%)	1,02 (0,89; 1,15) p = 0,8117	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8117
wymioty	1413	80 (5,7%)	1423	85 (6,0%)	0,95 (0,70; 1,27) p = 0,7231	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7230
ból głowy	1413	31 (2,2%)	1423	29 (2,0%)	1,08 (0,65; 1,78) p = 0,7730	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7729
bóle mięśni	1413	11 (0,8%)	1423	16 (1,1%)	0,69 (0,32; 1,49) p = 0,3457	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3425
dreszcze	1413	11 (0,8%)	1423	19 (1,3%)	0,58 (0,28; 1,22) p = 0,1524	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1468
zmniejszenie aktywności (ospałość)	1413	42 (3,0%)	1423	54 (3,8%)	0,78 (0,53; 1,16) p = 0,2272	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2256
drażliwość	1413	61 (4,3%)	1423	69 (4,8%)	0,89 (0,64; 1,25) p = 0,4986	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4982
ból brzucha	1413	55 (3,9%)	1423	51 (3,6%)	1,09 (0,75; 1,58) p = 0,6651	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6651
obniżenie apetytu	1413	88 (6,2%)	1423	105 (7,4%)	0,84 (0,64; 1,11) p = 0,2243	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2234
gorączka > 37,8°C	1413	137 (9,7%)	1423	141 (9,9%)	0,98 (0,78; 1,22) p = 0,8488	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8488
gorączka > 38,3°C	1413	67 (4,7%)	1423	83 (5,8%)	0,81 (0,59; 1,11) p = 0,1952	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1940
gorączka > 38,9°C	1413	36 (2,5%)	1423	39 (2,7%)	0,93 (0,59; 1,45) p = 0,7489	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7488

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po podaniu 1. dawki, pacjenci otrzymujący jedną dawkę szczepionki

Katar lub zatłokany nos były istotnie częściej odnotowywane wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV, którzy otrzymywali wyłącznie jedną dawkę szczepionki: RR = 1,25 (95% CI: 1,12; 1,40), NNH = 10 (95% CI: 7; 18), p < 0,0001. Jak podano w publikacji *Belshe 2008* zwiększoną częstość występowania kataru lub zatłokanego nosa odnotowywano w dniach 2-10 po szczepieniu.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Po podaniu 1. dawki, pacjenci otrzymujący dwie dawki szczepionki

Również po podaniu pierwszej dawki szczepionki pacjentom, którzy otrzymywali dwie dawki szczepionki, znamienne częściej raportowano katar lub zatkały nos, RR = 1,20 (95% CI: 1,11; 1,30), NNH = 13 (95% CI: 9; 23), $p < 0,0001$.

W grupie TLAIV vs TIV istotnie statystycznie rzadziej występował kaszel, RR = 0,88 (95% CI: 0,78; 0,98), NNH = 28 (95% CI: 15; 231), $p = 0,0261$.

Po podaniu 2. dawki

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV i TIV.

Jak podano w publikacji *Belshe 2008* innym zdarzeniem niepożądanym występującym częściej wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV było kichanie (różnica częstości 1,2%).

Ostre zapalenie ucha środkowego

W publikacji *Block 2011* podano, że ostre zapalenie ucha środkowego traktowane jako AEs (w publikacji podano, że zdarzenie to oceniano w okresie 28 od podania szczepionki) w pierwszym roku, dotyczyło 14,8% vs 14,4% pacjentów po podaniu pierwszej z dawek ($p = 0,772$) oraz 7,1% vs 8,6% pacjentów po podaniu drugiej z dawek ($p = 0,028$, różnice istotne statystycznie), odpowiednio w grupach TLAIV vs TIV.

7.5.3.2 Przypadki świszczącego oddechu

W badaniu *Belshe 2007* analizowano częstość występowania medycznie istotnych przypadków świszczącego oddechu w trakcie 42 dni po podaniu szczepionki. Dane raportowane przez autorów publikacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* – przypadki świszczącego oddechu 42 dni po podaniu szczepionki.

Podgrupa	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Pierwsza dawka						
Ogółem (6–59 m.ż.); wcześniejsz szczepione	933	19 (2,0%)	947	17 (1,8%)	1,13 (0,59; 2,17) $p=0,7029$	0,00 (-0,01; 0,01) $p=0,7028$

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Podgrupa	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczone	3246	74 (2,3%)	3226	48 (1,5%)	1,53 (1,07; 2,20) p=0,0202	0,01 (0,00; 0,01) NNH=127 (69; 771) p=0,0191
Dzieci < 24 m.ż.; wcześniej szczepione	267	17 (6,4%)	269	3 (1,1%)	5,71 (1,69; 19,25) p=0,0050	0,05 (0,02; 0,08) NNH=20 (12; 49) p=0,0012
Dzieci < 24 m.ż.; wcześniej nieszczone	1725	155 (9,0%)	1706	34 (2,0%)	4,51 (3,13; 6,50) p<0,0001	0,07 (0,05; 0,08) NNH=15 (12; 19) p<0,0001
Dzieci ≥ 24 m.ż.; wcześniej szczepione	666	112 (16,8%)	678	14 (2,1%)	8,14 (4,72; 14,05) p<0,0001	0,15 (0,12; 0,18) NNH=7 (6; 9) p<0,0001
Dzieci ≥ 24 m.ż.; wcześniej nieszczone	1521	119 (7,8%)	1520	14 (0,9%)	8,49 (4,90; 14,71) p<0,0001	0,07 (0,05; 0,08) NNH=15 (12; 19) p<0,0001
Dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej szczepione	110	98 (89,1%)	78	7 (9,0%)	9,93 (4,88; 20,19) p<0,0001	0,80 (0,72; 0,89) NNH=2 (2; 2) p<0,0001
Dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczone	173	112 (64,7%)	161	12 (7,5%)	8,69 (4,98; 15,13) p<0,0001	0,57 (0,49; 0,65) NNH=2 (2; 3) p<0,0001
Dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej szczepione	835	19 (2,3%)	869	10 (1,2%)	1,98 (0,92; 4,23) p=0,0786	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0743
Dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczone	3073	162 (5,3%)	3065	36 (1,2%)	4,49 (3,14; 6,42) p<0,0001	0,04 (0,03; 0,05) NNH=25 (21; 32) p<0,0001
Druza dawka						
Ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczone	3002	273 (9,1%)	3034	67 (2,2%)	4,12 (3,17; 5,35) p<0,0001	0,07 (0,06; 0,08) NNH=15 (13; 18) p<0,0001
Dzieci < 24 m.ż.; wcześniej nieszczone	1578	257 (16,3%)	1595	39 (2,4%)	6,66 (4,79; 9,26) p<0,0001	0,14 (0,12; 0,16) NNH=8 (7; 9) p<0,0001
Dzieci ≥ 24 m.ż.; wcześniej nieszczone	1424	216 (15,2%)	1439	28 (1,9%)	7,80 (5,29; 11,48) p<0,0001	0,13 (0,11; 0,15) NNH=8 (7; 9) p<0,0001
Dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nie-	210	148 (70,5%)	140	14 (10,0%)	7,05 (4,26; 11,67) p<0,0001	0,60 (0,53; 0,68) NNH=2 (2; 2) p<0,0001

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Podgrupa	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
szczepione						
Dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczepione	2854	265 (9,3%)	2894	53 (1,8%)	5,07 (3,79; 6,78) p<0,0001	0,07 (0,06; 0,09) NNH=14 (12; 16) p<0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ocenie autorów publikacji *Belshe 2007* nie było istotnych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, z wyjątkiem dzieci wcześniej nieszczepionych po podaniu pierwszej dawki szczepienia, dla których odnotowane różnice były znamienne. Należy jednak pamiętać, że w publikacji źródłowej przyjęto metodę oszacowania różnic pomiędzy grupami z dopasowaniem na wiek pacjentów oraz obecność w wywiadzie nawracających epizodów świszczącego oddechu.

Na podstawie obliczeń własnych wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, po podaniu pierwszej dawki szczepionki w podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych w wieku 6–59 m.ż., < 24 m.ż. i ≥ 24 m.ż. oraz wcześniej szczepionych w wieku < 24 m.ż. i ≥ 24 m.ż., a także dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej szczepionych oraz nieszczepionych i dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej nieszczepionych oraz dla drugiej dawki szczepionki we wszystkich wyróżnionych podgrupach.

Dodatkowo, jak podali autorzy publikacji odsetki osób z istotnym medycznie świszczącym oddechem, wśród dzieci które były młodsze niż 24 miesiące w obu grupach, a u których po przyjęciu dawki 1 wystąpił przyspieszony oddech, duszność, cofanie (ang. *retraction*) lub hipoksemia, były podobne (27% w grupie TLAIV i 26% w grupie TIV). W sumie 12 osób w wieku poniżej 24 miesięcy (odpowiednio 9 [0,5%] i 3 [0,2%] w grupach TLAIV i TIV) hospitalizowano w związku z medycznie znaczącym świszczącym oddechem w ciągu 42 dni po otrzymaniu dawki szczepionki. Żadne dziecko nie było leczone na oddziale intensywnej opieki medycznej, nie wymagało stosowania wentylacji mechanicznej lub nie zmarł z powodu medycznie znaczącego świszczącego oddechu. Autorzy zaznaczyli również, że różnica w częstości występowania medycznie znaczącego świszczącego oddechu po podaniu pierwszej dawki wśród dzieci wcześniej niezaszczepionych dzieci w wieku od 6 do 23 miesięcy dotyczyła głównie osób w wieku od 6 do 11 miesięcy życia (odpowiednio 3,8% w grupie TLAIV vs 2,1% w grupie TIV, różnica

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

istotna statystycznie), podczas gdy wśród dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy obserwowano podobne odsetki (2,8% vs 2,0%, brak istotnych różnic).

Analiza dokumentacji szpitalnej dzieci w wieku < 24 m.ż. hospitalizowanych z towarzyszącym medycznie istotnym świszczącym oddechem wskazywało na podobną dotkliwość choroby oraz czas hospitalizacji, jak również diagnozy towarzyszące oraz stosowane leczenie wśród osób otrzymujących TLAIV i TIV.

Powyżej 42 dni po podaniu szczepienia częstość występowania medycznie znaczących przypadków świszczącego oddechu nie różniła się znamiennej pomiędzy grupami wśród dzieci w wieku < 24 miesięcy (7,6% w grupie TLAIV vs 7,1% w grupie TIV). Odsetek dzieci < 24 miesiąca, u których odnotowano medycznie znaczny epizod świszczącego oddechu w ciągu 42 dni po szczepieniu i które jednocześnie miały przynajmniej jeden dodatkowy medycznie istotny epizod świszczącego oddechu w okresie badania było zbliżone w obu grupach (32% w grupie TLAIV i 28% w grupie TIV). Podobnie, prawdopodobieństwo wystąpienia ≥ 2 epizodów medycznie znaczących epizodów świszczącego oddechu była zbliżona, odpowiednio 4,3% i 5,3%.

W publikacji *Belshe 2008* przedstawiono dane na temat częstości występowania przypadków klinicznie istotnego świszczącego oddechu w grupach wiekowych 6-23 miesięcy i 24-59 miesięcy (wiek w momencie przyjęcia pierwszej dawki szczepionki). Zdarzenie to odnotowano u odpowiednio 5,9% vs 3,8% pacjentów z grupy TLAIV vs TIV w wieku 6-23 miesięcy (różnice istotne statystycznie, $p = 0,002$) oraz u 2,1% vs 2,5% pacjentów w wieku 24-59 miesięcy (brak znamienych różnic pomiędzy grupami, $p = 0,38$).

W okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu, zarówno w populacji ogólnej jak i w poszczególnych podgrupach wyróżnionych z uwagi na wiek (*Belshe 2007*).

Tabela 72. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* – przypadki świszczącego oddechu do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki.

Podgrupa	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
6-59 m.ż.	4179	365 (8,7%)	4173	326 (7,8%)	1,12 (0,97; 1,29) p=0,1264	0,01 (0,00; 0,02) p=0,1261

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Podgrupa	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
6-11 m.ż.	684	93 (13,6%)	683	71 (10,4%)	1,31 (0,98; 1,75) p=0,0697	0,03 (0,00; 0,07) p=0,0682
12-59 m.ż.	3495	272 (7,8%)	3490	255 (7,3%)	1,07 (0,90; 1,26) p=0,4515	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,4514

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

7.5.3.3 Hospitalizacje

Autorzy publikacji *Belshe 2007* przedstawili również dane dotyczące częstości hospitalizacji odnotowanych do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 73. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* – hospitalizacje do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki.

Podgrupa	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
6-59 m.ż.	4179	130 (3,1%)	4173	119 (2,9%)	1,09 (0,85; 1,39) p=0,4864	0,00 (0,00; 0,01) p=0,4863
6-11 m.ż.	684	42 (6,1%)	683	18 (2,6%)	2,33 (1,36; 4,01) p=0,0022	0,04 (0,01; 0,06) NNH=29 (18; 75) p=0,0015
12-59 m.ż.	3495	88 (2,5%)	3490	101 (2,9%)	0,87 (0,66; 1,15) p=0,3331	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,3327

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych z analizy *post-hoc* prowadzonej w grupie dzieci w wieku 6-11 miesięcy życia w okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki wykazano, że częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny była wyższa wśród dzieci z grupy TLAIV vs TIV, 6,1% vs. 2,6%, RR = 2,33 (95% CI: 1,36; 4,01), NNH = 29 (95% CI: 18; 75), p = 0,0015.

Jak podali autorzy publikacji częstość hospitalizacji różniła się istotnie wśród dzieci w wieku 6-11 miesięcy życia z epizodami świszczącego oddechu w wywiadzie, p = 0,004 oraz wśród dzieci w wieku 48-59 m.ż. z epizodami świszczącego oddechu w wywiadzie, p = 0,039. Prawdopodobieństwo hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny wśród dzieci z podgrup 12-23 m.ż. (3,2% w grupie TLAIV i 3,5% w grupie TIV) oraz wśród dzieci w wieku 24-59 m.ż nie różniło się istotnie, jednak obserwowano trend zwiększonej częstości występowania hospitalizacji wśród pacjentów z grupy TLAIV w wieku 6-47 m.ż. z epizodami świszczącego oddechu w wywiadzie w porównaniu do TIV. Z kolei wśród dzieci z grupy wiekowej 12-59

m.ż. bez epizodów świszczącego oddechu w wywiadzie częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny była niższa w grupie TLAIV vs TIV, $p = 0,07$.

W poniższej tabeli zaprezentowano przyczyny hospitalizacji do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki.

Tabela 74. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* – przyczyny hospitalizacji do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki.

Przyczyna hospitalizacji	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Dzieci w wieku 6-11 m.ż.						
oddechowe	684	22 (3,2%)	683	8 (1,2%)	2,75 (1,23; 6,12) $p=0,0136$	0,02 (0,00; 0,04) NNH=49 (28; 202) $p=0,0097$
związane z układem pokarmowym	684	13 (1,9%)	683	0 (0,0%)	26,96 (1,61; 452,62) $p=0,0221$	0,02 (0,01; 0,03) NNH=53 (34; 120) $p=0,0004$
hematologiczne/onkologiczne	684	2 (0,3%)	683	0 (0,0%)	4,99 (0,24; 103,80) $p=0,2990$	0,00 (0,00; 0,01) $p=0,2469$
zakaźne	684	8 (1,2%)	683	3 (0,4%)	2,66 (0,71; 9,99) $p=0,1467$	0,01 (0,00; 0,02) $p=0,1303$
związane z układem mięśniowo-szkieletowym/ urazy	684	2 (0,3%)	683	1 (0,1%)	2,00 (0,18; 21,97) $p=0,5719$	0,00 (0,00; 0,01) $p=0,5640$
neurologiczne	684	1 (0,1%)	683	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,41) $p=0,5014$	0,00 (0,00; 0,01) $p=0,4786$
inne	684	1 (0,1%)	683	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,41) $p=0,5014$	0,00 (0,00; 0,01) $p=0,4786$
Dzieci w wieku 12-59 m.ż.						
oddechowe	3495	44 (1,3%)	3490	46 (1,3%)	0,96 (0,63; 1,44) $p=0,8266$	0,00 (-0,01; 0,00) $p=0,8266$
związane z układem pokarmowym	3495	20 (0,6%)	3490	30 (0,9%)	0,67 (0,38; 1,17) $p=0,1572$	0,00 (-0,01; 0,00) $p=0,1543$
hematologiczne/onkologiczne	3495	3 (0,1%)	3490	1 (0,0%)	3,00 (0,31; 28,79) $p=0,3419$	0,00 (0,00; 0,00) $p=0,3177$
zakaźne	3495	14 (0,4%)	3490	5 (0,1%)	2,80 (1,01; 7,75) $p=0,0482$	0,00 (0,00; 0,01) NNH=389 (200; 7589) $p=0,0389$
związane z układem	3495	6 (0,2%)	3490	7 (0,2%)	0,86 (0,29; 2,54)	0,00 (0,00; 0,00)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Przyczyna hospitalizacji	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
mięśniowo-szkieletowym/ urazy					p=0,7795	p=0,7793
neurologiczne	3495	3 (0,1%)	3490	11 (0,3%)	0,27 (0,08; 0,98) p=0,0457	0,00 (0,00; 0,00) NNT=437 (228; 5112) p=0,0321
inne	3495	5 (0,1%)	3490	10 (0,3%)	0,50 (0,17; 1,46) p=0,2043	0,00 (0,00; 0,00) p=0,1953
Dzieci w wieku 6-59 m.ż.						
oddechowe	4179	66 (1,6%)	4173	54 (1,3%)	1,22 (0,85; 1,74) p=0,2741	0,00 (0,00; 0,01) p=0,2732
związane z układem pokarmowym	4179	33 (0,8%)	4173	38 (0,9%)	0,87 (0,55; 1,38) p=0,5475	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,5472
hematologiczne/ onkologiczne	4179	5 (0,1%)	4173	1 (0,0%)	4,99 (0,58; 42,72) p=0,1421	0,00 (0,00; 0,00) p=0,1025
zakaźne	4179	22 (0,5%)	4173	8 (0,2%)	2,75 (1,22; 6,16) p=0,0143	0,00 (0,00; 0,01) NNH=299 (170; 1277) p=0,0105
związane z układem mięśniowo-szkieletowym/ urazy	4179	8 (0,2%)	4173	8 (0,2%)	1,00 (0,38; 2,66) p=0,9977	0,00 (0,00; 0,00) p=0,9977
neurologiczne	4179	4 (0,1%)	4173	11 (0,3%)	0,36 (0,12; 1,14) p=0,0825	0,00 (0,00; 0,00) p=0,0701
inne	4179	6 (0,1%)	4173	10 (0,2%)	0,60 (0,22; 1,65) p=0,3208	0,00 (0,00; 0,00) p=0,3155

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W populacji ogólnej (dzieci w wieku 6-59 m.ż.) pacjenci z grupy TLAIV vs TIV byli istotnie częściej hospitalizowane z przyczyn z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,75 (95% CI: 1,22; 6,16), NNH = 299 (95% CI: 170; 1277), p = 0,0105.

Dzieci w wieku 6-11 m.ż. z grupy TLAIV vs TIV były istotnie częściej hospitalizowane z przyczyn oddechowych, RR = 2,75 (95% CI: 1,23; 6,12), NNH = 49 (95% CI: 28; 202), p = 0,0097 oraz związanych z układem pokarmowym RR = 26,96 (95% CI: 1,61; 452,62), NNH = 53 (95% CI: 34; 120), p = 0,0004. Z kolei wśród dzieci w wieku 12-59 m.ż. znamienne różnice pomiędzy grupami odnotowano dla częstości hospitalizacji z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,80 (95% CI: 1,01; 7,75), NNH = 389 (95% CI: 200;

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

7589), $p = 0,0389$ i przyczyn neurologicznych, $RR = 0,27$ (95% CI: 0,08; 0,98), $NNT = 437$ (95% CI: 228; 5112), $p = 0,0321$.

Również autorzy publikacji *Belshe 2008* przedstawili dane dotyczące częstości hospitalizacji odnotowanych do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki w badaniu *Belshe 2007* w podziale na grupy wiekowe. Spośród wszystkich odnotowanych w badaniu SAEs 94% stanowiły hospitalizacje szpitalne. Częstość hospitalizacji była wyższa wśród dzieci z grupy TLAIV vs TIV w wieku 6-23 miesięcy, odpowiednio 4,2% vs 3,2% ($p = 0,09$) i zbliżona wśród dzieci w wieku 24-59 miesięcy, odpowiednio 2,1% vs 2,5% ($p = 0,33$). Znamienne zwiększone prawdopodobieństwo hospitalizacji odnotowano w grupie wiekowej 6-11 miesięcy, 6,1% pacjentów z grupy TLAIV vs 2,6% pacjentów z grupy TIV, $p = 0,002$. Większość z tych hospitalizacji wystąpiła w ciągu powyżej 42 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki, nie były zgrupowane czasowo i stanowiły zdarzenia oczekiwane (infekcje dróg oddechowych oraz infekcje żołądkowo-jelitowe).

7.5.3.4 SAEs

Dane na temat częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w okresie do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki w próbie *Belshe 2007* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 75. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* – SAEs do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki.

Podgrupa	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
6-59 m.ż.	4179	136 (3,3%)	4173	128 (3,1%)	1,06 (0,84; 1,35) $p=0,6253$	0,00 (-0,01; 0,01) $p=0,6252$
6-11 m.ż.	684	44 (6,4%)	683	23 (3,4%)	1,91 (1,17; 3,13) $p=0,0101$	0,03 (0,01; 0,05) NNH=33 (19; 128) $p=0,0085$
12-59 m.ż.	3495	92 (2,6%)	3490	255 (7,3%)	0,36 (0,29; 0,46) $p<0,0001$	-0,05 (-0,06; -0,04) NNT=22 (18; 28) $p<0,0001$
SAEs związane ze szczepieniem	1000*	2 (0,2%)	1000*	4 (0,4%)	0,50 (0,09; 2,72) $p = 0,4229$	0,00 (-0,01; 0,00) $p = 0,4134$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 na podstawie danych z publikacji *Belshe 2008*.

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w obu grupach w populacji ogólnej (6-59 m.ż. była zbliżona – odpowiednio 3,3% vs 3,1% w grupach TLAIV vs TIV. W ocenie niezależnego bada-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

cza zaślepionego na przydzielone leczenie sześć przypadków SAEs w grupie TLAIV (zapalenie oskrzeli u dwojga dzieci, zaostrzenie astmy, świszczący oddech, ostre zapalenie żołądka i jelit oraz reaktywne choroby dróg oddechowych) i pięć przypadków w grupie IV (zapalenie płuc, świszczący oddech, drgawki gorączkowe, drgawki gorączkowe i zapalenie płuc, i wirusowe zapalenie żołądka i jelit) uznane zostało za potencjalnie związane z badaną szczepionką.

Z kolei w publikacji *Belshe 2008* podano, że przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 3,3% pacjentów z grupy TLAIV i 3,1% pacjentów z grupy TIV, różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

7.5.3.5 Zgony

W każdej z grup odnotowano po jednym zgonie – przyczyną jednego z nich była aspiracja ciała obcego, a drugiego pożar domu.

7.5.3.6 Nowe rozpoznania chorób przewlekłych

W ciągu 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki nowe rozpoznania chorób przewlekłych były nieczęste w obu grupach, ogólnie częstość występowania wyniosła 1,7% w grupie TLAIV i 1,3% w grupie TIV.

7.5.4 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ilyushina 2015*

7.5.4.1 Przypadki reaktogenności

W publikacji *Ilyushina 2015* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania reakcji reaktogenności. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 76. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ilyushina 2015*– przypadki reaktogenności.

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
1 dawka						
gorączka	13	0 (0,0%)	18	2 (11,1%)	0,27 (0,01; 5,22) p=0,3874	-0,11 (-0,29; 0,07) p=0,2274
infekcje górnych dróg oddechowych	13	5 (38,5%)	18	0 (0,0%)	14,93 (0,90; 248,35) p=0,0595	0,38 (0,12; 0,65) p=0,0046

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
infekcje dolnych dróg oddechowych	13	0 (0,0%)	18	0 (0,0%)	1,36 (0,03; 64,33) p=0,8767	0,00 (-0,12; 0,12) p=1,0000
reakcje miejscowe	13	5 (38,5%)	18	12 (66,7%)	0,58 (0,27; 1,24) p=0,1567	-0,28 (-0,62; 0,06) p=0,1066
2 dawka						
gorączka	11	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0,33 (0,01; 14,22) p=0,5661	0,00 (-0,34; 0,34) p=1,0000
infekcje górnych dróg oddechowych	11	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0,33 (0,01; 14,22) p=0,5661	0,00 (-0,34; 0,34) p=1,0000
infekcje dolnych dróg oddechowych	11	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0,33 (0,01; 14,22) p=0,5661	0,00 (-0,34; 0,34) p=1,0000
reakcje miejscowe	11	1 (9,1%)	3	1 (33,3%)	0,27 (0,02; 3,19) p=0,3006	-0,24 (-0,80; 0,32) p=0,3960

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno po podaniu pierwszej, jak i obu dawek szczepionek nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania ocenianych reakcji reaktogenności. Jak podali autorzy publikacji, obie szczepionki były dobrze tolerowane przez pacjentów.

8 QLAIV – badania bez randomizacji

8.1 Badania oceniające bezpieczeństwo szczepionki – populacja dzieci w wieku zgodnym z założeniami raportu

8.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano cztery próby kliniczne bez randomizacji, gdzie przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa w grupie dzieci zbliżonej wiekowo do wnioskowanej populacji (2-5 lat): badania *Baxter 2017*, *Mallory 2018*, *McNaughton 2016*, oraz *Stockwell 2017*. Próba *Baxter 2017* była prospektywnym, nierandomizowanym badaniem kohortowym prowadzonym w ramach planu zdrowotnego realizowanego przez firmę *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC) i oceniała bezpieczeństwo stosowania szczepionek QLAIV w sezonie grypy 2013/2014, u dzieci i dorosłych w wieku 2-49 lat (przedstawiono osobne wyniki dla dzieci 2-4 lat). Z kolei publikacja *Mallory 2018* opisywała dwa badania nad szczepionkami prowadzone wśród Japończyków i jedno z tych badań było próbą obserwacyjną bez randomizacji, oceniającą efektywność szczepionki czterowalentnej u dzieci w wieku 2-6 lat (drugie badanie było próbą z randomizacją oceniającą dzieci w wieku 7-18 lat, dlatego nie zostało uwzględnione w opisie). Badanie *McNaughton 2016* było postmarketingową próbą obserwacyjną, oceniającą bezpieczeństwo stosowania szczepionki QLAIV w sezonie 2014/2015 wśród osób w wieku 2-17 lat (wyróżniono kohortę 2-4). W ostatniej z odnalezionych publikacji (*Stockwell 2017*) opisano prospektywne badanie obserwacyjne mające na celu ocenę częstości występowania gorączki po zastosowaniu czterowalentnej lub trójwalentnej szczepionki przeciwko grypie u dzieci w wieku 24-59 miesięcy, w sezonie 2013/2014. Podsumowanie metodyki opisywanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w opisie: *Baxter 2017*, *Mallory 2018*, *McNaughton 2016*, *Stockwell 2017*.

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT (rodzaj i typ badania)	Punktacja NOS/NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Baxter 2017</i> NCT01985997	IIIB, prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe	NOS: D: **** C: ** E: **	sezon grypowy: 2013-2014	tak	Dzieci 2-4 lat: QLAIV: 11 636 TIV: 57 185 Nieszczepieni: 11 605	bezpieczeństwo: częstość AEs	1 (dane ubezpieczyciela)	AstraZeneca (MedImmune)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT (rodzaj i typ badania)	Punktacja NOS/NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Mallory 2018</i> NCT02269488	IVC, Prospektywne badanie III fazy	NICE: 6/8	sezon grypowy: 2014-2015	nie	Dzieci 2-6 lat: 100	bezpieczeństwo: częstość AEs	3 (Japonia)	AstraZeneca
<i>McNaughton 2016</i>	IIIB, prospektywne, pilotażowe badanie obserwacyjne w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, badanie kohortowe	NICE: 7/8	sezon grypowy: 2014-2015	tak	Dzieci 2-4 lat: 193	bezpieczeństwo: częstość AEs	wieloośrodkowe (Anglia)	AstraZeneca
<i>Stockwell 2017</i> NCT01764269	IIIB, Prospektywne badanie obserwacyjne	NOS: D: **** C: - E: **	sezon grypowy: 2013-2014	tak	Dzieci 2-5 lat (24-59 miesięcy): QLAIV: 226 TIV: 211 QIV: 98	bezpieczeństwo: ryzyko gorączki	3 (USA)	Centres for Disease Control and Prevention (CDC)

Wszystkie odnalezione próby kliniczne były prospektywnymi badaniami obserwacyjnymi bez randomizacji i poza badaniem opisanym w publikacji *Mallory 2018* oraz próbą *McNaughton 2016*, które były jednoramiennymi próbami, wyróżniono w nich grupy kontrolne. W badaniach *Baxter 2017* oraz *Stockwell 2017* grupę kontrolną stanowiły szczepionki inaktywowane, ponadto w pierwszym z tych badań wyróżniono również kontrolę w postaci grupy nieszczepionej. Uwzględnione badania różniły się pod względem liczebności – największe, próba *Baxter 2017*, obejmowała 11 636 dzieci szczepionych QLAIV, które zestawiono z 57 187 osobami szczepionymi TIV, oraz 11 605 nieszczepionymi. Pozostałe badania były dużo mniejsze, obejmując od kilkudziesięciu do kilkuset uczestników: w badaniu *Mallory 2018* obserwowano grupę 100 osób, w próbie *McNaughton 2016* uwzględniono podgrupę 193 dzieci w wieku 2-4 lat, natomiast w próbie *Stockwell 2017* uwzględniono 226 dzieci w grupie QLAIV, 211 w grupie TIV oraz 98 w grupie QIV. Poza próbą *Baxter 2017*, prowadzoną na podstawie danych dostarczanych przez firmę realizującą świadczenia ubezpieczeniowe w USA (a więc dane zbierane w ramach 1 ośrodka), odnalezione badania były próbami wieloośrodkowymi, prowadzonymi w Stanach Zjednoczonych (3 ośrodki w *Stockwell 2017*), Wielkiej Brytanii (46 ośrodków w *McNaughton 2016*) oraz Japonii (3 ośrodki w *Mallory 2018*). Poza próbą *Stockwell 2017* sponsorowaną przez amerykańską instytucję *Centres for Disease Control and Prevention* (CDC), badania były finansowane przez firmę AstraZeneca (bezpośrednio lub przez podmiot zależny MedImmune).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tylko w dwóch odnalezionych badaniach populacja zbliżona do wnioskowanej (2-5 lat) stanowiła całą ocenianą grupę badania – dotyczyło to prób *Mallory 2018* oraz *Stockwell 2017*. W pozostałych próbach wyniki dla populacji zbliżonej do wnioskowanej przedstawiono w ramach oceny w podgrupie, co w niektórych przypadkach mogło ograniczać dostępność wyników.

Analizy przedstawione w odnalezionych badaniach dotyczyły oceny bezpieczeństwa szczepionek i dokładny opis sposobu oceny, oraz uwzględnianych punktów końcowych przedstawiono przy opisie wyników tych badań. Ogółem, badania różniły się zarówno metodyką oceny, jak i zakresem ocenianych punktów końcowych. W badaniu *Baxter 2017* wyróżniono okresy obserwacji, nazywane „okresem ryzyka”, różne dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych – dla części okres ryzyka wynosił od 0-3 dni, dla części 1-42 dni, natomiast zdarzenia w postaci narkolepsji lub katapleksji monitorowano w okresie 1-180 dni. Dla tych okresów zdefiniowano analogiczne okresy referencyjne: dla okresu ryzyka 0-3 dni okres referencyjny stanowiły dni 7-9 po szczepieniu, natomiast dla okresu ryzyka 1-42 dni okres referencyjny stanowiły dni 43-84 po szczepieniu. Autorzy porównywali częstość zdarzeń w okresach ryzyka z częstością zdarzeń w okresach referencyjnych. Z kolei w próbie *Mallory 2018* obserwowano szczepione osoby w okresie 28 dni i przedstawiono zaobserwowane w tym czasie zdarzenia niepożądane. W próbie *McNaughton 2016* prowadzono wywiad w formie kwestionariusza (wysyłanego przez Internet lub tradycyjną pocztą) odnośnie zdarzeń niepożądanych u szczepionych osób do 14 dni po szczepieniu, przy pomocy tradycyjnej poczty jak i w formularzy internetowych. W ostatnim badaniu, *Stockwell 2017*, oceniano ryzyko pojawienia się gorączki u osób otrzymujących szczepienie – opiekunowie uczestniczący w badaniu otrzymywali instrukcje za pomocą wiadomości tekstowych (SMS) odnośnie pomiaru temperatury, które prowadzili od dnia szczepienia (dzień 0) do dziesiątego dnia po szczepieniu (dzień 10).

W badaniu *Baxter 2017* wybrano zdarzenia niepożądane, które następnie monitorowano w okresach ryzyka oraz referencyjnych. Ryzyko wystąpienia zdarzenia w danym czasie, a także różnice w tym ryzyku między okresem ryzyka a okresem referencyjnym modelowano przy pomocy hazardów względnych (HR) wraz z ich 95% przedziałem ufności. Wyniki oceniano także w wybranych podgrupach, w tym w podgrupie pacjentów w wieku 2-4 lat, która została uwzględniona i opisana w niniejszym opracowaniu. Autorzy badania oszacowali, że planowane uwzględnienie przynajmniej 10 000 dzieci w wieku 2-8 lat pozwoli z mocą statystyczną 90% wykazać zwiększenie ryzyka (RR rzędu 1,5) dla zdarzenia zacho-

dzącego z częstością 1/100 osób w grupie kontrolnej. Ponadto, badanie miało 95% moc statystyczną do wykluczenia zdarzeń zachodzących z częstością 0,03% (1/3333 osób).

W próbie *Mallory 2018* oceniano tylko jedną grupę szczepionych dzieci i wyniki przedstawiono w sposób opisowy, prezentując częstości, lub odpowiednio wartości średnie, mediany oraz błędy standardowe, odchylenia standardowe, minima oraz maksima – w zależności od rodzaju dostępnych danych. W badaniu nie oceniano mocy statystycznej próby.

Docelowo w badaniu *McNaughton 2016* planowano ocenić po 200 szczepień w danej grupie wiekowej: 2-4 lata, 5-10 lat, 11-17 lat – łącznie 600 szczepień. Takie założenia zapewnią minimalną liczebność rzędu 100, z kompletem danych dla grupy wiekowej, mimo utraty osób z badania i wycofania zgody. Liczebność oszacowano na podstawie danych z innego badania oceniającego bezpieczeństwo, w którym wymagano po 100 uczestników w każdej grupie wiekowej, nie podano jednak jaką moc statystyczną zapewniała taka liczebność.

W badaniu *Stockwell 2017* oszacowano (na podstawie wcześniejszych badań raportujących częstość gorączki po szczepieniu), że uwzględnienie grupy 359 osób pozwoli z mocą statystyczną 80% wykryć 2-krotny wzrost częstości gorączki, przy założeniu istotności $p = 0,05$. Stwierdzono również (na podstawie wyników wcześniejszych badań), że różnica mniejsza niż 2-krotność nie stanowiłaby istotnie klinicznej zmiany.

W tabeli poniżej podsumowano przepływ pacjentów w badania uwzględnionych w ocenie.

Tabela 78. Przepływ pacjentów w badaniach *Baxter 2017*, *Mallory 2018*, *McNaughton 2016* oraz *Stockwell 2017*.

Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania
<i>Baxter 2017</i>	W badaniu nie przedstawiono dokładnych informacji o przepływie pacjentów – zaznaczono, że ogółem w ocenie uwzględniono 62 040 osób w wieku 2-49 lat otrzymujących szczepionkę QLAIIV, wśród których obecna była podgrupa dzieci w wieku 2-4 lat licząca 11 636 osób; analogicznie uwzględniono grupy kontrolne: osoby szczepione IIV (57 185 oraz 10 173 osób, ogółem i w wieku 2-4 lat), oraz osoby nieszczepione (61 803 vs 11 605)
<i>Mallory 2018</i>	W badaniu zaznaczono jedynie, że ocenie 100 osób w wieku 2-6 lat ukończyło badania i zostało włączonych do oceny bezpieczeństwa
<i>McNaughton 2016</i>	Kwestionariusze oceny bezpieczeństwa rozesłano do 600 osób wyrażających zgodę na udział w badaniu (323 [53,8%] wysłanych elektronicznie oraz 277 [46,2%] wysłanych tradycyjną pocztą) Respondenci wypełnili 214 (66,2%) kwestionariuszy wysłanych online, oraz 237 (85,6%) kwestionariuszy wysłanych pocztą, w zakresie oceny wyjściowej Respondenci wypełnili 172/214 (80,4%) kwestionariuszy wysłanych online, oraz 214/236 (90,7%, jeden

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania
<i>Stockwell 2017</i>	<p>kwestionariusz wykluczono z uwagi na zastosowanie innej szczepionki przeciw grypie) kwestionariuszy wysłanych pocztą, w zakresie oceny po 14 dniach</p> <p>Ostatecznie uwzględniono 385/386 (99,7%) wypełnionych formularzy z danymi wyjściowymi oraz po 14 dniach (wykluczono jednego uczestnika z powodu nie zwrócenia formularza dotyczącego wyjściowej oceny), w tym 193 (50,1%) dotyczące dzieci w wieku 2-4 lat</p>
	<p>976 rodzin z dziećmi w wieku 24-59 miesięcy, które otrzymały szczepienie pomiędzy 13 września 2013 roku a 13 kwietnia 2014 roku otrzymali pierwszą dawkę szczepionki w ramach tego sezonu, uwzględniano jako potencjalnych uczestników badania</p> <p>Wykluczono 334 (34,2%) uczestników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 88 (26,3%) nie posiadało telefonu z możliwością odbierania wiadomości tekstowych • 48 (14,4%) ze schorzeniami stanowiącymi przeciwwskazanie do wykonania szczepienia • 25 (7,5%) stosujących doustne leki steroidowe w ciągu ostatnich 30 dni • 44 (13,2%) stosujących wziewne sterydy w ostatnich 2 tygodniach • 3 (0,9%) dzieci miało gorączkę w momencie włączenia do badania • 22 (6,6%) dzieci otrzymało leki przeciwgorączkowe w ciągu 6 godzin przed szczepieniem • 27 (8,1%) Chęć stosowania leków przeciwgorączkowych • 13 (3,9%) opiekunowie nie postępujący się językiem Angielskim lub Hiszpańskim • 29 (8,7%) rodzeństwo już uwzględnione w badaniu • 35 (10,5%) brak rodziców/opiekunów <p>Pozostałe 642 (65,8%) dzieci zakwalifikowano wstępnie do badania, przy czym 102 (15,9%) wycofało zgodę na udział w badaniu</p> <p>Ostatecznie uwzględniono 540 dzieci: 226 (41,9%) otrzymujących szczepionkę QLAIV oraz 314 (58,1%) otrzymujących szczepionki inaktywowane: 211 (67,2%) szczepionkę TIV oraz 98 (31,2%) szczepionkę QIV (w przypadku 5 [1,9%] dzieci nie udało się ustalić rodzaju zastosowanej szczepionki inaktywowanej)</p>

W badaniach *Baxter 2017* oraz *Mallory 2018* nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie przepływu osób w tych badaniach – ogólnie zaznaczono, że do badania *Baxter 2017* włączono 62 040 osób otrzymujących szczepienie QLAIV, oraz 57 185 osób szczepionych IIV, a także 61 803 osoby nie-szczepione – wśród tych osób, uwzględniono dzieci w wieku 2-4 lat, odpowiednio 11 636, 10 173 oraz 11 605. W badaniu *Mallory 2018* podano jedynie, że 100 osób w wieku 2-6 lat ukończyło badanie i zostało włączonych do oceny bezpieczeństwa.

Dokładne informacje o przepływie osób w trakcie badania podano w badaniach *McNaughton 2016* oraz *Stockwell 2017*. W pierwszym z nich, do wytypowanych wstępnie 600 osób rozesłano prośby o wypełnienie kwestionariusza, zarówno wyjściowo, jak i po 14 dniach od szczepienia. Formularze wysyłano drogą elektroniczną (54% formularzy) oraz tradycyjną pocztą (46% formularzy). W zakresie oceny wyjściowej respondenci wypełnili 214 (66,2%) kwestionariuszy przesłanych online, oraz 237 (85,6%) kwestionariuszy przesłanych pocztą tradycyjną – w przypadku tych ostatnich, jeden z kwestionariuszy został wykluczony z uwagi na zastosowanie innej niż oceniana szczepionki przeciw grypie.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wśród osób z danymi wyjściowymi, kwestionariusze odnośnie wyników po 14 dniach wypełniło 172 (80,4%) osób online oraz 214 (90,7%) osób tradycyjnie, co dawało łącznie 386 poprawnych zestawów danych. Z tej puli wykluczono z kolei jednego uczestnika, z powodu nie zwrócenia formularza wyjściowej oceny, więc ostatecznie w badaniu uwzględniono dane dla 385 osób, w tym 193 (50,1%) dzieci w wieku 2-4 lat.

W badaniu *Stockwell 2017* uwzględniono wstępnie 976 rodzin z dziećmi w wieku 24-59 miesięcy, szczepionych w sezonie 2013/2014. Spośród tych osób, wykluczono 334 (34,2%) uczestników - najczęściej z powodu braku telefonu z obsługą wiadomości tekstowych (badanie było prowadzone z wykorzystaniem komunikacji za pomocą sms), 88 (26,3%) osób, a także z powodu obecności schorzeń stanowiących przeciwwskazania do szczepienia u 48 (14,4%) osób oraz z powodu stosowania wziwnych kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni poprzedzających szczepienie. Spośród 642 (65,8%) pozostałych uczestników zakwalifikowanych do badania, 102 (15,9%) wycofało zgodę na dalszy udział w badaniu. Ostatecznie w badaniu uwzględniono więc grupę 540 dzieci, wśród których 226 (41,9%) otrzymało QLAIV, a 314 (58,1%) otrzymało szczepionkę inaktywowaną. Wśród osób otrzymujących szczepionki inaktywowane, u 211 (67,2%) zastosowano szczepionki TIV, natomiast u 98 (31,2%) – szczepionkę QIV. U 5 (1,9%) dzieci nie udało się ustalić rodzaju otrzymanej szczepionki inaktywowanej.

8.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej zebrano kryteria włączenia oraz wykluczenia, które stosowano przy kwalifikowaniu osób do analizowanych prób klinicznych.

Tabela 79. Kryteria włączenia i wykluczenia uczestników badań *Baxter 2017, Mallory 2018, Stockwell 2017*.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Baxter 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci szczepieni szczepionką QLAIV (FluMist) • Wiek 2-49 lat w momencie szczepienia w sezonie 2013-2014 • Członkowie planu ubezpieczeniowego firmy KPNC (<i>Kaiser Permanente Northern California</i>) przynajmniej 12 miesięcy przed szczepieniem oraz 6 miesięcy po szczepieniu • Dopasowane osoby otrzymujące szczepionkę IIV 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie wykluczano pacjentów z uwagi na współistniejące schorzenia

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	oraz nie otrzymujące szczepienia, stanowiące grupę kontrolną	
<i>Mallory 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 2-6 lat • Szczepienie QLAIV w sezonie 2014/2015 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie wykluczano pacjentów z uwagi na współistniejące schorzenia (w tym umiarkowaną do ciężkiej astmę), pod warunkiem braku hospitalizacji w ciągu roku poprzedzającego szczepienie
<i>McNaughton 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci i nastolatki w wieku 2-17 lat, którym podano szczepionkę QLAIV (grupa ekspozycji) w ośrodkach uczestniczących w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Włączano również osoby szczepione ze schorzeniami towarzyszącymi, którzy przyjmowali lekarstwa lub otrzymali inną szczepionkę tego samego dnia lub w okresie do 1 miesiąca od podania QLAIV.
<i>Stockwell 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci w wieku 24-59 miesięcy szczepione LAIV lub IIV w sezonie 2013/2014 lub na początku roku 2013 • Posiadanie przez opiekuna telefonu komórkowego zdolnego do odbierania i wysyłania wiadomości tekstowych • Opiekun porozumiewający się w języku angielskim lub hiszpańskim 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekłe schorzenia będące przeciwwskazaniem do szczepienia LAIV (z wyjątkiem astmy/świstów oddechowych w wywiadzie) • Stosowanie doustnych lub innych systemowych kortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca • Stosowanie wziewnych kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni poprzedzających szczepienie • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w momencie szczepienia • Stosowanie leków przeciwgorączkowych na 6 godzin przed planowanym szczepieniem • Deklarowanie chęci użycia leków przeciwgorączkowych • Niezdolność opiekuna do odczytywania przesyłanych wiadomości tekstowych • Otrzymanie innych szczepionek nie stanowiło kryteriów wykluczenia

Poza badaniem *Baxter 2017*, gdzie włączano osoby w wieku 2-49 lat, oraz próbą *McNaughton 2016* oceniającym osoby w wieku 2-17 lat, badania uwzględniały jedynie dzieci, w wieku 2-6 lat w próbie *Mallory 2018* oraz 2-5 lat (24-59 miesięcy) w próbie *Stockwell 2017*. Ogółem, w każdym z badań uwzględniono osoby otrzymujące szczepionkę QLAIV, a w przypadku prób gdzie uwzględniono grupy kontrolne także pacjentów otrzymujących szczepionki inaktywowane. Dodatkowo w badaniu *Baxter 2017* uwzględniono również pacjentów nieszczepionych, a grupy kontrolne były dopasowywane do włączonych pacjentów z dopasowaniem dla każdej uwzględnianej osoby, pod względem wieku oraz ośrodka badawczego. Dodatkowo, osoby przydzielane jako kontrola dla dzieci w wieku 2-4 lat musiały być urodzone w obrębie jednego kwartału w porównaniu do dopasowywanej osoby, a osoby w wieku 4 lat i więcej – w obrębie 1 roku. Nieszczepioną kontrolę wyłoniono spośród osób uwzględnionych w planie ubezpieczeniowym w tym samym miesiącu co osoba badana, którzy nie otrzymali szczepienia w

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

trakcie sezonu 2013/2014. Okres obserwacji dla takich osób rozpoczynał się w tym samym momencie, co osób szczepionych QLAIV. Z uwagi na sposób zbierania danych w badaniu *Stockwell 2017* (przez wiadomości SMS), wprowadzono dodatkowe kryteria włączenia – opiekunowie dzieci biorących udział w badaniu musieli posiadać telefon komórkowy zdolny do odbierania i wysyłania wiadomości tekstowych, a także musieli porozumiewać się w języku angielskim lub hiszpańskim.

W badaniach *Baxter 2017*, *McNaughton 2016* oraz *Mallory 2018* nie przedstawiono szczegółowo kryteriów wykluczenia – zaznaczono, że nie wykluczono pacjentów z uwagi na współistniejące schorzenia. Dokładne przyczyny wykluczenia przedstawiono w badaniu *Stockwell 2017*. W próbie tej wykluczono pacjentów z przewlekłymi schorzeniami, będącymi przeciwwskazaniem do szczepienia LAIV – wyjątek stanowiła astma lub świsty oddechowe w wywiadzie, które były dopuszczane. Ponadto, wykluczono osoby stosujące systemowe kortykosteroidy w ciągu miesiąca poprzedzającego szczepienie lub wziewnych kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni przed szczepieniem. Wykluczono również osoby z gorączką ≥ 38 °C w momencie szczepienia, a także dzieci otrzymujące leki przeciwgorączkowe na 6 godzin przed planowanym szczepieniem oraz dzieci, których opiekunowie deklarowali chęć stosowania u tych dzieci leków przeciwgorączkowych. Z badania wykluczono również dzieci, których opiekunowie byli niezdolni do odczytywania przesyłanych wiadomości tekstowych. W badaniu zaznaczono, że otrzymywanie innych szczepionek nie stanowiło kryteriów wykluczenia.

8.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Baxter 2017* nie przedstawiono szczegółów odnośnie podgrupy dzieci w wieku 2-4 lat, poza informacją o jej liczebności: 11 363/62 040 (19%) w grupie QLAIV, 10 173/57 185 (18%) w grupie IIV oraz 11 605/61 803 (19%) w grupie nieszczepionej. Informacje odnośnie charakterystyk wyjściowych w całej analizowanej populacji również były skąpe – przedstawiono jedynie rozkład płci (zbliżony do 50% dla chłopców i dziewczynek) oraz oszacowanie intensywności korzystania z zasobów służby zdrowia (wysoka, definiowana jako ≥ 2 wizyty w ciągu ostatniego półrocza, oraz niska ≤ 1 wizyty), która była w większości przypadków niska (63%-73%, zależnie od grupy). Podobnie, w próbie *McNaughton 2016* nie przedstawiono osobno charakterystyk dla dzieci w wieku 2-4 lat – wiadomo jedynie, że grupa ta liczyła 193 osoby (50,1% wszystkich uwzględnionych). Mediana wieku w całej analizowanej grupie

wyniosła 4 (IQR: 3; 9) lat i osoby płci męskiej stanowiły 46,8% całej populacji. Jedynie 5 (1,3%) osób otrzymywało inną szczepionkę, zarówno tego samego dnia, jak i w ciągu najbliższego miesiąca.

Nieco więcej informacji odnośnie charakterystyki ocenianych dzieci przedstawiono w badaniu *Mallory 2018* – dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa dzieci uwzględnionych w badaniu *Mallory 2018*.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów	QLAIV (N=100)
Średni wiek (SD) [lata]	4,2 (1,4)
Płeć męska, n (%)	45 (45,0%)
1 dawka szczepionki, n (%)	94 (94,0%)
2 dawki szczepionki, n (%)	6 (6,0%)
Schorzenia występujące przed szczepieniem, n (%)	25 (25,0%)

W badaniu uwzględniono 100 dzieci w wieku 2-6 lat, przy czym średnia wieku wyniosła 4,2 (SD: 1,4) lat i uwzględniono 45 (45%) chłopców. Większość dzieci otrzymywała tylko 1 dawkę szczepionki (94%) z uwagi na wcześniejsze szczepienie przeciwko grypie, natomiast 6 (6%) dzieci wcześniej nieszczepionych otrzymało dwie dawki. U 25 (25%) dzieci stwierdzono schorzenia występujące przed leczeniem, wśród których najczęściej obserwowano astmę (14%), alergiczny nieżyt nosa (5%) oraz zapalenie skóry (5%).

Najbardziej szczegółową charakterystykę szczepionych osób przedstawiono w badaniu *Stockwell 2017* – dane odnośnie charakterystyk wyjściowych w tej próbie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa dzieci uwzględnionych w badaniu *Stockwell 2017*.

Przykładowa kolumna	QLAIV (N=226)	IIV (N=314)	TIV (N=211)	QIV (N=98)
Wiek dzieci, n (%) [miesiące]; p < 0,01				
24-35	54 (23,9%)	135 (43,0%)	130 (61,6%)	0 (0,0%)
36-47	85 (37,6%)	85 (27,1%)	45 (21,3%)	40 (40,8%)
48-59	87 (38,5%)	94 (29,9%)	36 (17,1%)	58 (59,2%)
Płeć, n (%); p = 0,07				
Dziewczynki	128 (56,6%)	141 (44,9%)	96 (45,5%)	43 (43,9%)
Chłopcy	98 (43,4%)	173 (55,1%)	115 (54,5%)	55 (56,1%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Przykładowa kolumna	QLAIV (N=226)	IIV (N=314)	TIV (N=211)	QIV (N=98)
Rasa/pochodzenie etniczne; n (%), p = 0,6				
Latynoska	203 (89,8%)	256 (81,5%)	176 (83,4%)	75 (76,5%)
Czarna, nie latynoska	18 (8,0%)	47 (15,0%)	33 (15,6%)	14 (14,3%)
Biała, nie latynoska	1 (0,4%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	2 (2,0%)
Inna, nie latynoska	4 (1,8%)	9 (2,9%)	2 (1,0%)	7 (7,1%)
Rodzaj ubezpieczenia, n (%); p < 0,001				
Prywatne	2 (0,9%)	23 (7,3%)	16 (7,6%)	7 (7,1%)
Medicaid/SCHIP	220 (97,3%)	282 (89,8%)	188 (89,1%)	89 (90,8%)
Brak ubezpieczenia	4 (1,8%)	9 (2,9%)	7 (3,3%)	2 (2,0%)
Wysokie ryzyko powikłań grypy, n (%); p < 0,001				
Nie	223 (98,7%)	272 (86,6%)	194 (91,9%)	74 (75,5%)
Tak	3 (1,3%)	42 (13,4%)	17 (8,1%)	24 (24,5%)
Wcześniejse szczepienie, n (%); p = 0,58				
Tak	220 (97,3%)	303 (96,5%)	202 (95,7%)	96 (98,0%)
Nie	6 (2,7%)	11 (3,5%)	9 (4,3%)	2 (2,0%)
Sprawność postugiwania się językiem angielskim przez opiekuna, n (%); p = 0,1				
Bardzo dobra do dobrej	143 (63,3%)	223 (71,0%)	151 (71,6%)	69 (70,4%)
Umiarkowana do słabej	73 (32,3%)	84 (26,8%)	55 (26,1%)	27 (27,6%)
Brak znajomości angielskiego	10 (4,4%)	7 (2,2%)	5 (2,4%)	2 (2,0%)
Preferowany język wiadomości przez opiekuna, n (%); p = 0,2				
Hiszpański	121 (53,5%)	136 (43,3%)	94 (44,5%)	38 (38,8%)
Angielski	105 (46,5%)	178 (56,7%)	117 (55,5%)	60 (61,2%)
Wykształcenie opiekuna, n (%); p = 0,22				
Poniżej szkoły średniej	32 (14,2%)	61 (19,4%)	38 (18,0%)	21 (21,4%)
Szkoła średnia lub równoważna	81 (35,8%)	114 (36,3%)	79 (37,4%)	33 (33,7%)
College	113 (50,0%)	139 (44,3%)	94 (44,6%)	44 (44,9%)
Plan telefoniczny wiadomości tekstowych, n (%); p > 0,99				
Nielimitowane	17 (7,5%)	24 (7,6%)	16 (7,6%)	8 (8,2%)
Litowane, lub płatne za wiadomość	209 (92,5%)	289 (92,0%)	194 (91,9%)	90 (91,8%)
Nie wiadomo	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Przykładowa kolumna	QLAIV (N=226)	IIV (N=314)	TIV (N=211)	QIV (N=98)
Częstość użycia wiadomości tekstowych przez opiekuna wyjściowo, n (%); p = 0,80				
Tygodniowo	222 (98,2%)	310 (98,7%)	209 (99,1%)	96 (98,0%)
Co parę tygodni lub miesięcy	3 (1,3%)	3 (1,0%)	2 (0,9%)	1 (1,0%)
Nigdy nie korzystano z wiadomości tekstowych	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Brak danych	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

W badaniu *Stockwell 2017* uwzględniono dzieci w wieku od 24 do 59 miesięcy. Ogółem, większy odsetek dzieci w wieku 24-35 miesięcy otrzymał szczepionkę inaktywowaną, w porównaniu do QLAIV: 43,0% vs 23,9%, natomiast pozostałe grupy wiekowe były nieco bardziej zbliżone, choć w grupie QLAIV przeważnie odsetek szczepionych był wyższy o 10 punktów procentowych: 37,6% vs 27,1% dla grupy 36-47 miesięcy oraz 38,5% vs 29,9% dla grupy 48-59 miesięcy. W porównaniu do grupy szczepionej IIV, w grupie QLAIV uwzględniono nieco więcej dziewczynek (56,6% vs 44,9%), oraz nieco mniej chłopców (43,4% vs 55,1%). Znaczna większość dzieci uwzględniona w badaniu miała pochodzenie latynoskie – 89,8% w grupie QLAIV oraz 81,5% w grupie IIV. Podobnie, większość (ponad 90%) dzieci była ubezpieczona w ramach programu Medicaid lub SCHIP (ang. *State Children's Health Insurance Program*). W badaniu rozpatrywano również ryzyko komplikacji w wyniku ewentualnego zachorowania na grypę i większość pacjentów było ono niskie – odnotowano jednak dysproporcję w tym ryzyku pomiędzy grupami szczepień: w przypadku QLAIV dzieci z wysokim ryzykiem powikłań pogrypowych stanowiły jedynie 1,3% grupy szczepionej tą szczepionką, podczas gdy w grupie IIV odsetek ten wyniósł 13,4%. Niemal wszystkie dzieci (około 97%) otrzymywały już wcześniej szczepionki przeciwko grypie i odsetek dzieci wcześniej szczepionych/nieszczepionych był dobrze zbalansowany pomiędzy grupą QLAIV a grupą IIV. Autorzy przedstawili również informacje odnośnie opiekunów dzieci – rozpatrywano ich wykształcenie, zdolność do posługiwania się językiem angielskim, oraz dane dotyczące sposobu korzystania z wiadomości SMS, które były podstawowym narzędziem zbierania danych w badaniu. Większość opiekunów miała wykształcenie na poziomie College'u, posługiwała się bardzo dobrze angielskim, choć preferowanym językiem wiadomości był w równym stopniu angielski, jak hiszpański. Znaczna większość (ponad 98%) opiekunów posługiwała się wiadomościami SMS przynajmniej raz w tygodniu.

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

W tabeli poniżej podsumowano procedury, które zostały zastosowane u osób biorących udział w poszczególnych badaniach.

Tabela 82. Charakterystyka procedur którym zostały poddane osoby badane.

Badanie	Sezon grypy	LAIV	IIV
<i>Baxter 2017</i>	2013/2014	Szczepionka QLAIV (FluMist, MedImmune, Gaithersburg, MD, USA), nie przedstawiono szczegółów składu	Nie przedstawiono szczegółów
<i>Mallory 2018</i>	2014/2015	A/H1N1: A/California/7/2009 A/H3N2: A/Texas/50/2012 B Victoria: B/Brisbane/60/2008 B Yamagata: B/Massachusetts/2/2012 Każda dawka zawierała $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU szczepu danego wirusa	nie oceniano
<i>McNaughton 2016</i>	2014/2015	Szczepionka QLAIV (Fluenz Tetra)	
<i>Stockwell 2017</i>	2013/2014	W publikacji zaznaczono, że dzieci były szczepione szczepionkami QLAIV oraz TIV oraz QIV, przy czym ta ostatnia była stosowana jedynie u dzieci w wieku przynajmniej 3 lat.	

Ogółem, wszystkie badania uwzględniały żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną (QLAIV), o składzie rekomendowanym przez WHO na dany sezon grypy. Dodatkowo, w badaniach *Baxter 2017* oraz *Stockwell 2017* szczepionki te zestawiano ze szczepionkami inaktywowanymi. W obu tych próbach informacje przedstawione odnośnie stosowanych szczepionek były szczątkowe w przypadku pierwszej wiadomo, że pacjenci mogli otrzymać szczepienie QLAIV lub szczepionkę inaktywowaną, nie wiadomo jednak jakiego typu mogła być ta szczepionka. W publikacji *Stockwell 2017* zaznaczono, że oceniano szczepionki QLAIV oraz inaktywowane szczepionki trzy- lub czterowalentne (TIV oraz QIV), a także podano, że szczepionkę QIV mogły otrzymać tylko dzieci w wieku 3 lat lub starsze. W publikacji *McNaughton 2016* podano jedynie, że oceniano osoby otrzymujące szczepionkę QLAIV Fluenz Tetra.

Najwięcej szczegółów odnośnie zastosowanego szczepienia przedstawiono w publikacji *Mallory 2018*, gdzie w próbie uwzględnianej w niniejszej analizie oceniano jedynie szczepionkę QLAIV. Szczepionka podawana w ramach tego badania zawierała $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU danego szczepu wirusa, rekomendowanego przez WHO na sezon 2014/2015: w przypadku linii AH1N1 szczep A/California/7/2009, dla linii AH3N2

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

A/Texas/50/2012 oraz w przypadku linii B Victoria szczep B/Brisbane/60/2008 oraz szczep B/Massachusetts/2/2012 dla linii B Yamagata.

8.1.4 Bezpieczeństwo

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa odnalezione w analizowanych badaniach. Z uwagi na fakt, że w każdym z badań przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa w inny sposób (ocena różnych punktów końcowych), rozpatrując różne parametry i okresy czasowe obserwacji, postanowiono przedstawić podsumowanie każdego z badań osobno.

8.1.4.1 Badanie Baxter 2017

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa dla dzieci w wieku 2-4 lat z badania *Baxter 2017*. W badaniu tym zdefiniowano tzw. okresy ryzyka, różne dla poszczególnych zdarzeń, które przypadały na 0-3 dni po szczepieniu, oraz 1-42 dni po szczepieniu. Częstość zdarzeń w tych okresach porównywano z okresami referencyjnymi, odpowiednio 7-9 oraz 43-48 dni po szczepieniu. Autorzy wyznaczyli HR dla danego zdarzenia wśród dzieci otrzymujących szczepionkę QLAIV w porównaniu do tych otrzymujących IIV oraz nie otrzymujących szczepienia (dopasowane grupy pacjentów), oraz HR w obrębie kohorty QLAIV porównujący częstość zdarzeń w okresie ryzyka z okresem referencyjnym.

Tabela 83. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *Baxter 2017*.

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji [dni]	HR (95% CI) w obrębie kohorty	HR (95% CI) vs dopasowani szczepieni IIV	HR (95% CI) vs dopasowani nieszczepieni
Nadwrażliwość	0-3	0,49 (0,11; 2,11)	0,25 (0,05; 1,21)	0,71 (0,16; 3,19)
Drgawki	0-3	NO [^]	NO [^]	NO [^]
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1-42	1,05 (0,71; 1,56)	0,69 (0,51; 0,93)	1,36 (0,97; 1,90)
Świsty oddechowe	1-42	0,71 (0,46; 1,12)	0,67 (0,48; 0,92)	1,50 (1,03; 2,20)
Zespół Guillain-Barre	1-42	NO [^]	NO [^]	NO [^]
Objaw Bella	1-42	NO [^]	NO [^]	NO [^]
Zapalenie mózgu	1-42	NO [^]	NO [^]	NO [^]
Zapalenie nerwu	1-42	0,44 (0,17; 1,17)	NO [^]	NO ^{^^}
Zapalenie naczyń krwionośnych	1-42	NO [^]	NO [^]	NO [^]
Hospitalizacja	1-42	1,91 (0,57; 6,42)	0,39 (0,18; 0,87)	1,15 (0,44; 2,99)
Hospitalizacja z powodu zdarzeń ze strony układu oddechowego	1-42	NO [^]	NO [^]	NO [^]

NO brak możliwości wykonania obliczeń;

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

[^] nie zidentyfikowano żadnych przypadków zdarzeniem w czasie po administracji szczepionki QLAIIV;

^{^^} dwa przypadki po administracji QLAIIV vs 0 wśród osób nieszczepionych.

Ogółem w badaniu *Baxter 2017* najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz świsty oddechowe. Nie wykazano, by ryzyko ich wystąpienia różniło się pomiędzy okresem ryzyka a referencyjnym w obrębie kohorty QLAIIV, ale stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tych zdarzeń w porównaniu ze szczepionkami IIV: HR = 0,69 (95% CI: 0,51; 0,93) dla ryzyka wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,92) dla ryzyka wystąpienia świstów oddechowych. Wykazano jednak równocześnie, że ryzyko wystąpienia świstów oddechowych było istotnie wyższe w porównaniu z chorymi nieszczepionymi, HR = 1,50 (95% CI: 1,03; 2,20). Spośród pozostałych ocenianych zdarzeń, istotny wynik zaobserwowano jeszcze w przypadku ryzyka wystąpienia konieczności hospitalizacji, które było istotnie mniejsze w przypadku szczepionek QLAIIV w porównaniu do szczepionek IIV: HR = 0,39 (95% CI: 0,18; 0,87). W pozostałych porównaniach nie stwierdzono znamienych statystycznie HR wyznaczonych dla określonych porównań. Autorzy przeprowadzili również dodatkową analizę w podgrupie dzieci z astmą lub świstami oddechowymi w wywiadzie – w tej dodatkowej analizie nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia świstów oddechowych było istotnie podwyższone w porównaniu ze szczepieniem IIV, HR = 0,21 (95% CI: 0,01; 1,22) oraz w porównaniu z brakiem szczepienia, HR = 0,51 (95% CI: 0,02; 4,79). Dodatkowo autorzy podali, że nie stwierdzono żadnego przypadku narkolepsji/katalepsji w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji po podaniu QLAIIV.

8.1.4.2 Badanie Mallory 2018

W badaniu *Mallory 2018* bezpieczeństwo szczepienia oceniano w okresie 28 dni po szczepieniu – w tym czasie przynajmniej jedno AEs odnotowano u 42/100 (42,0%) dzieci, przy czym 2/6 (33,3%) dzieci otrzymujących 2 dawki szczepionki (z uwagi na brak wcześniejszego szczepienia) doświadczyło przynajmniej jednego AEs w okresie 28 dni po drugiej dawce. Obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodne nasilenie. Jedynym zdarzeniem występującym z częstością przynajmniej 5% było zapalenie śluzówki nosa oraz gardła, które odnotowano u 13% ocenianych dzieci. Nie odnotowano żadnego przypadku drgawek gorączkowych (ang. *febrile convulsions*). W trakcie badania nie odnotowano również żadnego przypadku ciężkiego (*serious*) zdarzenia niepożądanego, jak również przerwania planowanego szczepienia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem. U jednego dziecka po pierwszym szczepieniu odnotowano dwa zdarzenia: ból brzucha oraz biegunkę, które autorzy uznali

za związane ze szczepieniem. W badaniu odnotowano też przypadek rumienia wielopostaciowego (o łagodnym charakterze) u 6-letniego chłopca po 26 dniach od szczepienia QLAIIV (chłopiec otrzymywał już wcześniej szczepionkę przeciw grypie i nie miał zaplanowanej kolejnej dawki). Zdarzenie to nie zostało uznane za związane z leczeniem i ustąpiło przed upływem 51 dni od szczepienia. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *Mallory 2018* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 84. Ocena bezpieczeństwa szczepienia w badaniu *Mallory 2018*.

Oceniane zdarzenie	Po 1 dawce (N = 100), n (%)	Po 2 dawce (N = 6), n (%)
Przynajmniej jedno AE	42 (42,0%)	2 (33,3%)
AEs związane ze szczepionką [^]	1 (10%)	0 (0%)
SAEs, SAEs w okresie obserwacji, przewanie interwencji z powodu AEs, zgon z powodu AEs	0 (0%)	0 (0%)
AEs o nasileniu łagodnym	42 (42,0%)	2 (33,3%)

[^] 2 zdarzenia (ból brzucha, biegunka) u 1 dziecka.

8.1.4.3 Badanie McNaughton 2016

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *McNaughton 2016*. Autorzy oceniali częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wybranych do oceny (ang. *adverse events of interest*), w okresie 14 dni od szczepienia – wyniki przedstawiono zarówno w postaci liczby i odsetka pacjentów z danym zdarzeniem, jak również w postaci obliczonej częstości zdarzeń na 1000 pacjento-tygodni.

Tabela 85. Częstość występowania poszczególnych AEs w badaniu *McNaughton 2016*.

Zdarzenia niepożądane	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%) (95% CI), N=193	Częstość zdarzeń na 1000 pa- cjento-tygodni (95% CI)
Wysoka temperatura (≥ 38 °C)	23 (11,9%) (7,7; 17,3)	62,8 (41,4; 95,4) n=22
Nudności i wymioty	10 (5,2%) (2,5; 9,3)	18,9 (9,0; 39,7) n=7
Złe samopoczucie (ang. <i>malaise</i>)	41 (21,2%) (15,7; 27,7)	112,6 (81,2; 156,1) n=36
Ból głowy	4 (2,1%) (0,6; 5,2)	10,5 (3,9; 28,0) n=4
Zmniejszony apetyt	36 (18,7%) (13,4; 24,9)	91,2 (63,8; 130,5) n=30
Wysypka	5 (2,6%)	13,2 (5,5; 31,7)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Zdarzenia niepożądane	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%) (95% CI), N=193	Częstość zdarzeń na 1000 pa- cjento-tygodni (95% CI)
	(0,8; 5,9)	n=5
Ból mięśni lub ból stawów	7 (3,6%) (1,5; 7,3)	18,5 (8,8; 38,9) n=7
Jedno ze zdarzeń: opuchlizna twarzy, warg i języka, trudności oddechowe, zawroty głowy (ang. <i>dizziness/lightheadedness</i>), ogólny świąd ciała z wysypką	1 (0,5%) (<0,1; 2,9)	2,6 (0,4; 18,5) n=1
Świsty oddechowe	2 (1,0%) (0,1; 3,7)	5,2 (1,3; 20,8) n=2
Zator nosa/ciekący nos	89 (46,1%) (38,9; 53,4)	346,4 (280,1; 428,5) n=85
Ból gardła lub jamy ustnej	12 (6,2%) (3,3; 10,6)	27,3 (14,7; 50,7) n=10
Kaszel	47 (24,4%) (18,5; 31,0)	142,1 (106,4; 189,7) n=46
Krwotok z nosa	4 (2,1%) (0,6; 5,2)	10,6 (4,0; 28,1) n=4
Zwiększona drażliwość	44 (22,8%) (17,1; 29,4)	121,4 (88,4; 166,9) n=38
Zwiększona płaczliwość	27 (14,0%) (9,4; 19,7)	66,9 (44,4; 100,7) n=23

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w okresie 2 tygodni od zaszczepienia był zator nosa/ciekący nos, które to zdarzenie odnotowano u 89 (46,1%) dzieci. W dalszej kolejności stwierdzano kaszel, u 47 (24,4%) dzieci, oraz zwiększoną drażliwość u 44 (22,8%) i złe samopoczucie u 41 (21,2%). Zmniejszony apetyt był kolejnym często obserwowanym zdarzeniem niepożądanym, które stwierdzono u 36 (18,7%) dzieci, natomiast zwiększoną płaczliwość oraz wysoką temperaturę stwierdzano u odpowiednio 27 (14,0%) oraz 23 (11,9%) dzieci – pozostałe zdarzenia niepożądane nie przekroczyły 10%.

Uzyskana w modelu statystycznym częstość zdarzeń przeliczona na 1000 pacjento-tygodni wyniosła 346,4 (95% CI: 280,1; 428,5) w przypadku najczęściej obserwowanego zatoru nosa/ciekącego nosa. Dla kaszlu oszacowanie to wskazywało na częstość 142,1 (95% CI: 106,4; 189,7), a w przypadku zwiększonej drażliwości oraz złego samopoczucia częstości te wyniosły odpowiednio 121,4 (95% CI: 88,4; 166,9) oraz 112,6 (95% CI: 81,2; 156,1). Dla pozostałych zdarzeń, wyznaczona częstość na 1000 pacjento-tygodni nie przekroczyła 100.

8.1.4.4 Badanie Stockwell 2017

Badanie *Stockwell 2017* miało na celu ocenę ryzyka wystąpienia gorączki po szczepieniu. Głównym punktem końcowym ocenianym w tej próbie było ryzyko wystąpienia gorączki ≥ 38 °C w dniach 0-2 po szczepieniu. Dodatkowo oceniano ryzyko wystąpienia gorączki ≥ 39 °C w tych dniach. W badaniu porównano ryzyko wystąpienia wspomnianych zdarzeń pomiędzy grupami dzieci szczepionych QLAIV oraz tych szczepionych IIV.

Tabela 86. Ryzyko pojawienia się gorączki ≥ 38 °C w dniach 0-2 po szczepieniu; badanie *Stockwell 2017*.

	QLAIV n/N (%)	IIV n/N (%)	RR (95% CI) QLAIV vs IIV	dopasowany RR (95% CI) QLAIV vs IIV
QLAIV vs IIV	7/183 (3,8%)	15/264 (5,7%)	0,67 (0,28; 1,62)	0,60 (0,25; 1,46)
QLAIV vs QIV	6/142 (4,2%)	6/85 (7,1%)	0,60 (0,20; 1,80)	0,58 (0,19; 1,72)
Analizy wrażliwości, QLAIV vs IIV				
Dzieci z informacją o gorączce w każdym z dni (0, 1 oraz 2)	–	–	–	0,65 (0,27; 1,59)
Dzieci otrzymujące jedynie szczepionkę przeciw grypie (wykluczono dzieci otrzymujących dodatkowo inne szczepienia)	–	–	–	0,60 (0,15; 2,40)
Wykluczenie dzieci otrzymujących leki przeciwgorączkowe przed zgłoszeniem temperatury w dniu 0, 1 lub 2	–	–	–	0,64 (0,22; 1,88)
Dzieci ≥ 3 roku życia	–	–	–	0,61 (0,23; 1,64)
Dzieci z danymi raportowanymi jedynie w postaci SMS	–	–	–	0,57 (0,22; 1,46)

Zarówno w analizie uwzględniającej dopasowanie względem wybranych charakterystyk wyjściowych, jak i w analizie bez dopasowania nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką QLAIV i szczepionkami inaktywowanymi, choć liczbowo mniejsze ryzyko wystąpienia gorączki ≥ 38 °C obserwowano w grupach szczepionych QLAIV. Dopasowane RR dla porównania QLAIV ogółem ze szczepionkami IIV wyniosło 0,60 (95% CI: 0,25; 1,46), natomiast dla porównania ze szczepionkami QIV wyniosło 0,58 (95% CI: 0,19; 1,72). Autorzy badania wykonali łącznie 5 dodatkowych analiz wrażli-

wości dla tego punktu końcowego, dla porównania QLAIV vs IIV i uzyskano w nich zbliżone wyniki do analizy głównej, co potwierdziło trafność analizy. Wśród 7 dzieci otrzymujących QLAIV, u których odnotowano gorączkę w dniach 0-2, u 4 (57,1%) stosowano również inaktywowaną szczepionkę przeciw innym chorobom. Podobnie, wśród 15 dzieci otrzymujących szczepionkę IIV, u których wystąpiła gorączka w 0-2 dniu od szczepienia, 8 (53,3%) otrzymało również inną szczepionkę inaktywowaną.

W badaniu przedstawiono również wyniki w okresie 3-10 dni po szczepieniu – podobnie jak w głównej analizie, nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku wystąpienia gorączki ≥ 38 °C pomiędzy grupami otrzymującymi QLAIV oraz IIV: 10,3% vs 9,8%, RR = 1,07 (95% CI: 0,55; 2,08) i nie wykazano, by którekolwiek z rozpatrywanych charakterystyk wyjściowych miały istotny wpływ na obserwowany wynik. Nie stwierdzono również istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami w porównaniu QLAIV vs QIV u dzieci ≥ 3 . roku życia, 12,7% s 6,3%, $p = 0,21$.

Odnotowano tylko 4 przypadki gorączki ≥ 39 °C w dniach 0-2, po 2 wśród dzieci otrzymujących szczepionki TIV oraz QIV (brak zdarzeń w grupie QLAIV), dlatego autorzy nie wykonali dodatkowych obliczeń RR. W okresie obserwacji 3-10 dni po szczepieniu, odnotowano 10 przypadków gorączki ≥ 39 °C: 6 w grupie QLAIV, 3 wśród dzieci otrzymujących TIV oraz u 1 dziecka otrzymującego szczepionkę QIV.

8.2 Badania oceniające bezpieczeństwo szczepionki – dzieci w wieku 2-17 lat

8.2.1 Opis metodyki włączonych badań

Celem poszerzenia informacji na temat bezpieczeństwa stosowania czterowalentnej żywej atenuowanej szczepionki przeciw grypie (QLAIV), włączono 3 publikacje opisujące badania bez randomizacji w populacji dzieci bez ograniczenia na wiek (2-17 lat): *Caspard 2018*, *Stockwell 2017a* i *Haber 2015*. Badania bardzo różniły się metodyką, natomiast celem wszystkich była wyłącznie ocena bezpieczeństwa szczepionki QLAIV. W badaniu *Caspard 2018* przedstawiono analizę częstości hospitalizacji, w *Stockwell 2017a* – ocenę przypadków gorączki i objawów związanych z układem oddechowym (takich jak świszczący oddech), natomiast w *Haber 2015* wykonano ocenę bezpieczeństwa na podstawie liczby zgłaszanych AEs, które wpłynęły do rejestru VEARS (Vaccine Adverse Event Reporting System).

Ze względu na specyfikę badań okres obserwacji nie jest opisywany w sposób standardowy – analiza szczepionek prowadzona jest w okresie zwiększonej zachorowalności na grypę, w czasie tzw. „sezonów

grypowych”, a obserwacja obejmuje kilka dni do kilku miesięcy po podaniu szczepionki, jednak w większości badań nie sprecyzowano długości okresu obserwacji.

Badania prowadzone były na terenie Stanów Zjednoczonych, z wyjątkiem badania *Caspard 2018* prowadzonego w Anglii.

Badanie *Caspard 2018* było badaniem kohortowym z dopasowaną grupą kontrolną, w którym dane pozyskiwano z bazy danych zawierającej dokumentację medyczną podstawowej opieki medycznej w Wielkiej Brytanii (*Clinical Practice Research Datalink*, z ang. CPRD). Natomiast badanie *Stockwell 2017a* miało specyficzną metodykę – przeprowadzono je za pomocą wiadomości tekstowych wysyłanych do rodziców/opiekunów prawnych, zawierających pytania dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących u dzieci szczepionych przeciw grypie. Z kolei w *Haber 2015* korzystano z rejestru VAERS.

W badaniu kohortowym *Caspard 2018* oceniano bezpieczeństwo żywej szczepionki przeciw grypie (czterowalentnej QLAIV i trzywalentnej TLAIV) u dzieci z grup podwyższonego ryzyka. Dane pozyskiwano z bazy danych zawierającej anonimową dokumentację medyczną podstawowej opieki medycznej z ponad 500 praktyk lekarskich w Wielkiej Brytanii (*Clinical Practice Research Datalink*, z ang. CPRD). Baza zawiera tylko dane z Anglii, dane pochodzące od osób z Irlandii Północnej, Szkocji i Walii zostały wykluczone. W bazie znajdują się dane dotyczące szczepień dzieci i nastolatków w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (również szczepienia szkolne). W badaniu wprowadzono grupy kontrolne (inaktywowana szczepionka przeciw grypie [IIV] i brak szczepienia) dopasowane pod względem cech demograficzno-klinicznych do grupy osób otrzymujących szczepionkę LAIV (grupa interwencji). Wykorzystano dane dla każdego pacjenta z okresu 18 miesięcy, od 12 miesięcy przed do 6 miesięcy po podaniu szczepionki LAIV lub IIV oraz dane dla nieszczepionej kontroli. Pierwszorzędowym punktem analizowanym w ramach oceny bezpieczeństwa były hospitalizacje udokumentowane w szpitalnej bazie danych (*linked Hospital Episodes Statistics database*) w okresie 42 dni i do 6 miesięcy po podaniu szczepionki. Dodatkowo oceniano hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi i innymi stanami medycznymi.

Badanie *Caspard 2018* zaplanowano zanim szczepionka LAIV była dostępna w Wielkiej Brytanii i przed rozpoczęciem narodowego programu szczepień ochronnych u dzieci w Wielkiej Brytanii, którego celem było zwiększenie częstotliwości szczepień przeciwko grypie u wszystkich dzieci w wieku 2 lata i starszych z wykorzystaniem LAIV. Badanie prowadzono w trakcie dwóch sezonów grypowych: 2013-

2014, kiedy dostępna była tylko szczepionka trzywalentna (TLAIV), i 2014-2015, kiedy dostępna była tylko szczepionka czterowalentna QLAIV. W związku z tym w niniejszej analizie wykorzystano tylko dane z drugiego sezonu grypowego (2014-2015) prezentujące wyniki dla szczepionki QLAIV (zgodnie z założeniami raportu porównanie TLAIV ze szczepionką inaktywowaną lub brakiem szczepienia wykonano jedynie na podstawie badań RCT).

Grupę LAIV dopasowano do grupy IIV w stosunku 1:1, a do grupy nieszczepionej w stosunku 1:3. Grupy dopasowywano do siebie pod względem:

- stanu zdrowia (*medical condition*);
- wieku;
- kalendarzowej daty szczepienia (z datą dla osób nieszczepionych taką jak data szczepienia dla dopasowanej osoby szczepionej);
- zużycia zasobów opieki medycznych w poprzednich 12 miesiącach (skierowanie do szpitala w okresie poprzednich 12 miesięcy [tak/nie], u astmatyków: recepta na doustne sterydy i/lub przyjęcie do szpitala w okresie poprzednich 12 miesięcy [tak/nie]);
- położenia geograficznego (Anglia Północna, region Midlands, Anglia Południowa i Londyn).

W publikacji Stockwell 2017a opisano prospektywne badanie obserwacyjne mające na celu ocenę częstości występowania świszczącego oddechu po zastosowaniu czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (QLAIV) u dzieci w wieku 2-11 lat, w dwóch sezonach 2014-2015 i 2015-2016; grupę kontrolną stanowiły szczepionki inaktywowane czterowalentne (QIV). Badanie miało specyficzną metodykę – przeprowadzono je za pomocą pytań dotyczących wystąpienia świszczącego oddechu wysyłanych do rodziców dzieci szczepionych za pomocą krótkich wiadomości tekstowych (SMS). Ośrodki biorące udział w badaniu podzielone były na dwie lokalizacje: trzy kliniki środowiskowe związane ze szpitalem New York Presbyterian Hospital/Columbia University Medical Center (CUMC) w Nowym Jorku, które służą przede wszystkim osobom z publicznym ubezpieczeniem zdrowotnym i mają wspólny system elektronicznej bazy szpitalnej (EHR); drugą lokalizację stanowił prywatny, pediatryczny ośrodek kliniczny w Fall River w stanie Massachusetts powiązany z Boston Medical Center (BMC), który ma własny system EHR. Oprócz oceny częstości występowania świszczącego oddechu badano różnice w częstości

odpowiedzi na SMS pomiędzy dwoma lokalizacjami. Rodzice/opiekunowie prawni wykonywali pomiar gorączki codziennie wieczorem począwszy od dnia 0 (przed szczepieniem) do 7 dnia po podaniu szczepionki oraz za każdym razem kiedy dziecko źle się czuło. Dane te zapisywano w dzienniczku, który następnie odsyłało (w kopercie, która była zaadresowana wcześniej i opłacona). Ponadto rodzice otrzymywali wieczorem wiadomości tekstowe z pytaniami dotyczącymi najwyższej temperatury (czasu pomiaru, nazwy i czasu podania jakichkolwiek środków przeciwożarączkowych i opieki) oraz pytania dotyczące zdarzeń oddechowych (brak, świszczący oddech, kaszel i/lub ucisk w klatce piersiowej), a w przypadku ich wystąpienia zadawano dodatkowe pytania. W przypadku braku odpowiedzi, po 20 minutach wysyłano SMS przypominający. Wszystkie zgłaszane objawy lub ich brak (w okresie do 21 dni po podaniu szczepionki) były potwierdzane telefonicznie. Dodatkowo wykonywano weryfikację obecności objawów w okresie pomiędzy 28 a 42 dniem po podaniu szczepionki poprzez kontakt SMS w 42 dniu; oceniano wówczas także satysfakcję rodziców ze sposobu zgłaszania zdarzeń niepożądanych. Oprócz kontaktu telefonicznego, dane zbierano również z dokumentacji medycznej dostępnej w bazach szpitalnych EHR.

W publikacji *Haber 2015* przedstawiono wyniki porównania bezpieczeństwa żywej atenuowanej czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (QLAIV) i żywej atenuowanej trzywalentnej szczepionki przeciw grypie (TLAIV) w populacji dzieci w wieku 2-17 lat z wykorzystaniem danych zawartych w bazie VEARS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*). System VEARS jest narodowym amerykańskim systemem powstałym w celu przyjmowania i analizy zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa zarejestrowanych w USA szczepionek. System VEARS jest współzarządzany przez CDC (*Centers for Disease Control*) oraz FDA (*Food and Drug Administration*). Zgłoszenia dotyczące zdarzenia niepożądanego może dokonać każdy, pracownicy służby zdrowia są zobligowani do zgłaszania niektórych AEs, a producenci szczepionek mają obowiązek zgłaszać każde AE, o którym wiedzą. System VEARS nie został stworzony w celu oceny związku przyczynowego między podaniem szczepionki, a wystąpieniem AEs, jest jednak szczególnie przydatny w wykrywaniu niespodziewanych wzorców zdarzeń niepożądanych, które mogą być użyteczne we wnioskowaniu na temat bezpieczeństwa stosowania danej szczepionki.

Za finansowanie badania *Caspard 2018* odpowiadała firma AstraZeneca, badanie *Stockwell 2017a* było sponsorowane przez amerykańską rządową agencję wchodzącą w skład Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), natomiast w publikacji *Haber 2015* nie podano informacji na temat źródła finansowania.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę metodyki analizowanych badań.

Tabela 87. Charakterystyka metodyki badań *Caspard 2018, Stockwell 2017a, Haber 2015*.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MiT (rodzaj i typ badania)	Punktacja NOS	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Caspard 2018</i> , EUPAS18527	IIIB, nieinterwencyjne badanie kohor- towe z dopasowa- ną grupą kontrolną	D: **** C: – E: ***	2 sezony grypowe: 2013-2014 [^] , 2014-2015; 42 dni i 6 mies. po podaniu szczepionki	tak	11463 dzieci i nastolatków: sezon 2013-2014: TLAIV: N=4718 [^] sezon 2014-2015: QLAIV: N=6745	bezpieczeń- stwo: hospi- talizacje	bd. (Anglia)	AstraZeneca
<i>Stockwell 2017a</i> NCT02295007	IIIB, prospektywne badanie obser- wacyjne	D: **** C: – E: ***	2 sezony grypowe: 2014-2015, 2015-2016; 42 dni po podaniu szczepionki	tak	268 dzieci w wieku 2-11 lat	bezpieczeń- stwo: czę- stość świz- czącego oddechu	4 (USA)	Centres for Disease Control and Prevention (CDC)
<i>Haber 2015</i>	IIID, Retrospektywne badanie kohor- towe z grupą kontrolną	D: ** C: – E: ***	zgłoszenia dotyczące AEs, które wpłynęły do VEARS w okresie od 1.07.2013 do 31.08.2014 dla QLAIV oraz w latach 2010- 2013 dla TLAIV	nie	QLAIV (2-17 lat): 599 raportów w latach 2013-2014 TLAIV (2-17 lat): 1427 raportów w latach 2010-2013	bezpieczeń- stwo: czę- stość zgła- szanych AEs	bd. (USA)	bd.

[^] dane dla sezonu 2013-2014 nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie – dotyczyły porównania dla szczepionki TLAIV z IIV/brakiem szczepienia, dla którego wykorzystywano tylko wyniki badań RCT.

Badanie *Caspard 2018* zaplanowano zakończyć w momencie identyfikacji przynajmniej 10 000 osób szczepionych LAIV. Na podstawie specjalnie przeprowadzonego badania (*feasibility study*) w grupie osób w wieku 2 do 17 lat, oszacowano ryzyko hospitalizacji dla dowolnego zdarzenia w sezonie 2008-2009 na poziomie 102 i 92 na 1 000 pacjento-lat odpowiednio dla osób szczepionych IIV i nieszczepionych w ogóle. Zakładając częstość hospitalizacji 100 na 1 000 pacjento-lat u osób szczepionych IIV i osób nieszczepionych, badanie miało >80% moc statystyczną umożliwiającą wykrycie RR=2,0 dla hospitalizacji w okresie 42 dni po szczepieniu LAIV i >90% moc statystyczną dla wykrycia RR=1,5 dla hospitalizacji w okresie 6 miesięcy po podaniu LAIV. Celem uzyskania danych dla 10 000 osób konieczne

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

było wykorzystanie danych z dwóch sezonów grypowych, 2013-2014 i 2014-2015. W okresie od 17 września 2013 do 30 marca 2015 roku w bazie CPRD zidentyfikowano 14287 osób, którym podano LAIV.

Z kolei w badaniu *Stockwell 2017a* założono hipotezę, że $\geq 80\%$ przypadków świszczącego oddechu zgłoszonych za pomocą krótkiej wiadomości tekstowej (SMS) zostanie zweryfikowana w rozmowie telefonicznej (u osób, z którymi będzie możliwy kontakt telefoniczny) lub w dokumentacji medycznej (u osób z wizytą ambulatoryjną). Założono również, że częstość odpowiedzi na pytania dotyczące świszczącego oddechu poprzez SMS będzie wyższa w dniach 3 i 7 po podaniu szczepionki niż w dniach 14-42. Przyjęto, że $\geq 80\%$ rodziców będzie wysoce usatysfakcjonowana z możliwości zgłoszenia przypadków świszczącego oddechu występującego po szczepieniu za pomocą SMS. W badaniu oceniano również możliwość monitorowania świszczącego oddechu i gorączki po szczepieniu za pomocą wiadomości tekstowych w wielu lokalizacjach. Założono, że odsetki odpowiedzi nie będą się różniły o więcej niż 10 punktów procentowych między różnymi lokalizacjami. Oszacowano, że w pierwszym sezonie grypowym należy włączyć ≥ 150 dzieci wraz z opiekunami prawnymi, a w drugim sezonie ≥ 100 . Mimo iż obecność astmy/reaktywna choroba dróg oddechowych/nawracającego świszczącego oddechu nie była wymagana w kryteriach włączenia, celem było włączenie około 70% dzieci z takimi zdarzeniami w wywiadzie, aby zwiększyć szanse wystąpienia zdarzeń związanych z oddychaniem w trakcie badania.

Dla badania *Haber 2015* nie wykonano oceny mocy badania, uwzględniono wszystkie zgłoszenia zdarzeń niepożądanych.

Informacje o przepływie pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88. Przepływ pacjentów w badaniach *Casparid 2018*, *Stockwell 2017a*, *Haber 2015*.

Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania
<i>Casparid 2018</i>	<p>W bazie CPRD zidentyfikowano 14287 osób, które otrzymały LAIV. 2824 dzieci (20%) nie można było włączyć do bazy HES (przyczyny administracyjne, np. dzieci mogły zostać włączone do bazy tylko jeśli lekarz prowadzący wyraził zgodę). 11463 osób, które otrzymały LAIV włączono do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TLAIV: N=4718 dla sezonu 2013-2014[^] • QLAIV: N=6745 dla sezonu 2014-2015 <p>W okresie 6 miesięcy obserwacji w bazie CPRD dostępne były dane dla N=10476 dzieci (91%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • TLAIV: N=4294 dla sezonu 2013-2014[^] • QLAIV: N=6182 dla sezonu 2014-2015
<i>Stockwell 2017a</i>	<p>Skryning: Sezon 2014-2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalizacja: CUMC: N=275 dzieci otrzymało szczepionkę, n=104 wykluczono w wyniku nie

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania
	<p>spełnienia kryterium włączenia, a n=53 odmówiło wzięcia udziału w badaniu, do badania włączono N=118 dzieci,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalizacja: BMC: N=66 dzieci otrzymało szczepionkę, n=9 wykluczono w wyniku nie spełnienia kryterium włączenia, a n=7 odmówiło wzięcia udziału w badaniu, do badania włączono N=50 dzieci. <p>Sezon 2015-2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalizacja: BMC: N=137 dzieci otrzymało szczepionkę, n=31 wykluczono w wyniku nie spełnienia kryterium włączenia, a n=6 odmówiło wzięcia udziału w badaniu, do badania włączono N=100 dzieci. <p>Włączono 268 dzieci i ich rodziców/opiekunów prawnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sezon 2014-2015: N=168 • Sezon 2015-2016: N=100. <p>Z badania wykluczono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=2 – jedno dziecko wyjechało poza USA 3 dnia po szczepieniu a rodzic nie miał dostępu do serwisu SMS poza krajem, jeden rodzic zgłosił udział rodzeństwa w badaniu. <p>Utrata pacjentów w trakcie badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prośba o zaprzestanie wysyłania wiadomości tekstowych: n=3 (1,1%) • zgubienie wiadomości tekstowej lub usługi telefonicznej w trakcie 42 dni okresu obserwacji: n=2 (0,8%) <p>Dostęp danych w trakcie całego badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwrot dzienniczka w pierwszym sezonie: 53,0% • zwrot dzienniczka w drugim sezonie: 78,0% • indywidualny odsetek odpowiedzi na SMSy: >70% we wszystkich dniach, we wszystkich lokalizacjach • średni odsetek odpowiedzi u osób z dostarczonymi wiadomościami tekstowymi: ogółem 88% ±25%; brak istotnych różnic w trakcie okresu obserwacji, dni 3-7 vs dni 14-42 (90% ± 25% vs 88% ± 27%; p=0,26) • średni odsetek odpowiedzi istotnie wyższy w ośrodku BMC (95% ±15% vs 79% ±32%; p<0,001) • ze względu na różnice demograficzne wprowadzono stratyfikację wyników; po wprowadzeniu stratyfikacji ze względu na lokalizacje nie stwierdzono różnic w odsetku odpowiedzi według wieku, płci, preferowanego języka, poziomu wykształcenia, planu wiadomości tekstowych lub wykorzystania respondenta, ani wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, statusu ubezpieczeniowego dziecka. Dla danych połączonych z obu lokalizacji wszystkie podgrupy wyróżnione na podstawie cech demograficznych miały odsetek odpowiedzi ≥80%, z wyj. tych, którzy nie mieli planu z nieograniczoną liczbą wiadomości tekstowych (76% ±36%) lub nie odpisywali codziennie na wiadomości na początku badania (74% ±31%).
Haber 2015	W badaniu wykorzystywano dane zawarte w bazie VEARS (<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>) w celu oceny liczby AEs w grupie QLAIIV i TLAIIV. W związku z tym nie przedstawiono danych dotyczących przepływu pacjentów w badaniu.

8.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Analizowane badania prowadzono w populacji dzieci w wieku 2 do 17 lat, z wyjątkiem badania *Stoc-kwell 2017a*, do którego włączano dzieci w wieku 2 do 11 lat; w badaniu *Haber 2015* włączano wszystkie zgłoszenia AEs, bez względu na wiek osób, ale przedstawiono oddzielnie wyniki dla dzieci w wieku 2-17 lat.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Do badania *Caspard 2018* włączano dzieci, które otrzymały szczepionkę LAIV pomiędzy 1 września 2013 i 31 marca 2014 i pomiędzy 1 września 2014 i 31 marca 2015, a do badania *Stockwell 2017a* dzieci otrzymujące pierwsze lub drugie szczepienie przeciw grypie w danym sezonie.

W badaniu *Caspard 2018* włączano dzieci z obecnym przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka (np. astmy), z kolei z badania *Stockwell 2017a* wykluczano dzieci z jakąkolwiek przewlekłą chorobą uważaną za przeciwwskazanie przed zastosowaniem LAIV (z wyj. astmy, świszczącego oddechu w wywiadzie).

W badaniu *Haber 2015* do analizy włączano wszystkie wpisy w rejestrze VEARS (Vaccine Adverse Event Reporting System) dotyczące szczepionek QLAIV, które w płynęły w okresie od 1 lipca 2013 do 31 sierpnia 2014 z oraz dotyczące TLAIV, które wpłynęły w latach 2010-2013. Nie przedstawiono dodatkowych kryteriów selekcji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w analizowanych badaniach.

Tabela 89. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badań *Caspard 2018*, *Stockwell 2017a*, *Haber 2015*.

Badanie	Kryteria włączenia
<i>Caspard 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci, które otrzymały szczepionkę LAIV pomiędzy 1 września 2013 i 31 marca 2014 i pomiędzy 1 września 2014 i 31 marca 2015 • Dzieci w wieku 2 do 17 lat w momencie szczepienia • Obecność ≥ 1 czynnika podwyższonego ryzyka (określone zgodnie z definicjami przyjętymi przez PRISMS w Uniwersytecie w Nottingham, zaczerpnięte z wykazu poważnych chorób medycznych, wyszczególnionych w corocznych listach NHS)
<i>Stockwell 2017a</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci w wieku 2-11 lat otrzymujące pierwsze lub drugie szczepienie przeciw grypie w danym sezonie • Posiadanie przez opiekuna telefonu komórkowego zdolnego do odbierania i wysyłania wiadomości tekstowych • Opiekun porozumiewający się w języku angielskim lub hiszpańskim (lokalizacja CUMC) lub angielskim (lokalizacja BMC) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakąkolwiek przewlekłą chorobą uważaną za przeciwwskazanie lub środek ostrożności przed zastosowaniem LAIV (z wyj. astmy/świszczącego oddechu w wywiadzie) • Zaostrzenie astmy aktualne lub w okresie poprzednich <2 tygodni • Stosowanie doustnych lub innych systemowych sterydów w okresie poprzednich 2 tygodni • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w czasie szczepienia • Podanie leku przeciwgorączkowego w czasie 6 godzin przed szczepieniem lub zamiar profilaktycznego podania leków przeciwgorączkowych • Niezdolność opiekuna do odczytywania lub wysyłania przesyłanych wiadomości tekstowych

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Kryteria włączenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Rodzeństwo lub dziecko już włączone w którymś sezonie • Otrzymanie innych szczepionek nie stanowiło kryteriów wykluczenia
<i>Haber 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Do analizy włączano wszystkie wpisy w rejestrze VEARS (<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>) dotyczące szczepionek QLAIV, które w płynęły w okresie od 1 lipca 2013 do 31 sierpnia 2014 z oraz dotyczące TLAIV, które wpłynęły w latach 2010-2013

8.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W opisywanych badaniach oceniano dzieci w wieku 2 do 17 lat, z wyjątkiem badania *Stockwell 2017a*, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2 do 11 lat. Ze względu na sposób prezentacji danych w poszczególnych publikacjach zestawienie wszystkich danych w jednej tabeli było niemożliwe. W związku z czym wyjściową charakterystykę włączonej populacji przedstawiono oddzielnie dla każdego z badań.

W badaniu *Haber 2015* włączano do badania zgłoszenia wpływające do bazy VAERS zarówno od dzieci jak i od dorosłych, przedstawiono jednak osobno charakterystykę populacji oraz wyniki dla grupy wiekowej 2-17 lat. Charakterystyka populacji w raportach, które wpłynęły do sytemu VAERS w badaniu *Haber 2015* była porównywalna w grupie QLAIV i TLAIV. Wśród AEs uwzględnionych w charakterystyce populacji po podaniu QLAIV częściej występowały: kaszel, pokrzywka oraz wymioty. Po podaniu TLAIV znacznie częściej zgłaszano brak AEs, gorączkę oraz ból głowy.

8.2.2.2.1 Badanie *Caspard 2018*

W badaniu *Caspard 2018* przedstawiono tylko charakterystyki wyjściowe grupy pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę LAIV (dane dla osób szczepionych QLAIV w sezonie 2014-2015 zebrano w tabeli poniżej). Szczepionkę QLAIV otrzymało 6745 dzieci, spośród których 12% było w wieku 2-4 lat, 37% w wieku 4-8 lat, a połowa (51%) w wieku 9-17 lat. Spośród nich chłopcy stanowili trochę ponad połowę, 58%. Najczęstszym dodatkowym schorzeniem stanowiącym czynnik zwiększonego ryzyka była astma (obecna u 74% osób), 12% dzieci miało przewlekłą chorobę serca, pozostałe schorzenia obecne były u niewielkiego odsetka osób. Do grupy QLAIV (N = 6745) dopasowano grupę osób nieszczepionych (N = 20163) i grupę osób szczepionych IIV (N = 6738).

Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania *Caspard 2018*.

Badanie <i>Caspard 2018</i> , QLAIV, N=6745		
Wiek [lata]	Płeć	Czynniki wysokiego ryzyka
% (n)	% (n)	% (n)
2-3: 12% (799)	męska: 58% (3893)	astma: 74% (5016)
4-8: 37% (2533)	żeńską: 42% (2852)	mukowiscydoza: 1% (47)
9-17: 51% (3413)		wrodzone nieprawidłowości płuc: <1% (23)
		inne przewlekłe choroby układu oddechowego: 1% (39)
		przewlekła choroba serca: 12% (799)
		przewlekła choroba nerek: 1% (88)
		niedokrwistość sierpowata: 1% (90)
		zaburzenia białych krwinek: <1% (24)
		zaburzenia immunosupresyjne (z wyj. nowotworów złośliwych): 2% (119)
		nowotwory : 1% (95)
		cukrzyca: 4% (304)
		zaburzenia metabolizmu lipidów: <1% (7)
		porażenie mózgowe: 2% (137)
		zespół Downa: 1% (98)
		przewlekła choroba wątroby: <1% (8)
		przewlekła choroba neurologiczna: 2% (131)
		dowolne przewlekłe schorzenie leczone aspiryną: <1% (18)
		cięża: <1% (1)

8.2.2.2 Badanie *Stockwell 2017a*

Do badania *Stockwell 2017a* włączono 268 dzieci i ich rodziców/opiekunów prawnych, 168 w sezonie 2014-2015 i 100 w sezonie 2015-2016. Większość dzieci (72,9%) otrzymało szczepionkę inaktywowaną (QIV). Wyjściowe charakterystyki demograficzne różniły się dla ośrodków rekrutacyjnych. Odsetek dzieci z astmą/reaktywną chorobą dróg oddechowych /nawracającym świszczącym oddechem w wywiadzie wyniósł 32,5% w sezonie 2014-2015 i 69,0% w sezonie 2015-2016. U prawie połowy dzieci (131, 49,2%) stwierdzono astmę/reaktywną chorobą dróg oddechowych /nawracające świsty. Prawie wszystkie dzieci z astmą otrzymały QIV. Ponad 90% dzieci z rozpoznaną astmą/reaktywną chorobą dróg oddechowych /nawracającymi świstami (105/112, 93,8%) miało zgłoszonych przez rodziców użycie leków stosowanych w astmie w okresie poprzednich 12 miesięcy. W poniższej tabeli przedstawiono wyjściową charakterystykę włączonej populacji.

Tabela 91. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania *Stockwell 2017a*.

Charakterystyka, n (%)	Sezon		Ogółem	Lokalizacja		Ocena istotności
	2014-2015	2015-2016		CUMC	BMC	
	N=166	N=100	N=266	N=116	N=150	
Płeć						
męska	95 (57,2%)	55 (55,0%)	150 (56,4%)	66 (56,9%)	84 (56,0%)	p=0,88
żeńska	71 (42,8%)	45 (45,0%)	116 (43,6%)	50 (43,1%)	66 (44,0%)	
Wiek						
2 do <5 lat	75 (45,2%)	28 (28,0%)	103 (38,7%)	54 (46,6%)	49 (32,7%)	p=0,002
5 do <8 lat	47 (28,3%)	25 (25,0%)	72 (27,1%)	36 (31,0%)	36 (24%)	
8 do <12 lat	44 (26,5%)	47 (47,0%)	91 (34,2%)	26 (22,4%)	65 (43,3%)	
Pochodzenie etniczne						
Latynoskie	101 (60,8%)	14 (14,0%)	115 (43,2%)	126 (84,0%)	24 (16,0%)	p<0,001
Rasa						
czarna/Afroamerykanie	27 (16,3%)	6 (6,0%)	33 (12,4%)	23 (19,8%)	10 (6,7%)	p<0,001
biała	70 (42,2%)	84 (84,0%)	154 (57,9%)	26 (22,4%)	128 (85,3%)	
azjatycka	1 (0,6%)	1 (1,0%)	2 (0,8%)	1 (0,9%)	1 (0,7%)	
Rdzenni Amerykanie	4 (2,4%)	1 (1,0%)	5 (1,9%)	4 (3,4%)	1 (0,7%)	
mieszana	40 (24,1%)	7 (7,0%)	47 (17,7%)	38 (32,8%)	9 (6,0%)	
inna	24 (14,5%)	1 (1,0%)	25 (9,4%)	24 (20,7%)	1 (0,7%)	
Astma w wywiadzie						
w okresie ≤12 mies.	48 (28,9%)	64 (64,0%)	112 (42,1%)			bd.
w okresie >12 mies.	14 (8,4%)	5 (5,0%)	19 (7,1%)			
Język podstawowy						
angielski	108 (65,1%)	0 (0%)	58 (21,8%)	58 (50,0%)	150 (100%)	p<0,001
hiszpański	58 (34,9%)	100 (100%)	208 (78,2%)	58 (50,0%)	0	
Ubezpieczenie zdrowotne						
prywatne	24 (14,5%)	39 (39,0%)	63 (23,7%)	5 (4,3%)	58 (38,7%)	p<0,001
publiczne	141 (84,9%)	60 (60,0%)	201 (75,6%)	111 (95,7%)	90 (60,0%)	
brak	1 (0,6%)	1 (1,0%)	2 (0,8%)	0 (0%)	2 (1,3%)	
Nieograniczony plan wiadomości tekstowych	153 (93,9%)	98 (98,0%)	251 (95,4%)	103 (91,2%)	148 (98,7%)	p=0,004
Codziennie odbierane SMSy	158 (95,8%)	100 (100%)	258 (97,4%)	108 (93,9%)	150 (100%)	p=0,00
Wykształcenie rodzica/opiekuna prawnego						
poniżej średniego (<i>Less than High School</i>)			bd.	25 (21,6%)	20 (13,3%)	p=0,2

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Charakterystyka, n (%)	Sezon		Ogółem N=266	Lokalizacja		Ocena istotności
	2014-2015	2015-2016		CUMC	BMC	
	N=166	N=100		N=116	N=150	
średnie (<i>High School</i>)				35 (30,2%)	50 (33,3%)	
przynajmniej rozpoczęte wyższe (<i>At least Some College/Vocational School</i>)				56 (48,3%)	80 (53,3%)	
Typ szczepionki						
QLAIV	54 (32,5%)	18 (18,0%)	72 (27,1%)			
QIV	112 (67,5%)	82 (82,0%)	194 (72,9%)			bd.
Skojarzenie szczepienia przeciw grypie z innym szczepieniem						
tylko QLAIV	41 (75,9%)	12 (66,7%)	53 (73,6%)			
QLAIV + inne szczepienie	13 (24,1%)	6 (33,3%)	19 (26,4%)			
tylko QIV	87 (77,7%)	62 (75,6%)	149 (76,8%)			bd.
QIV + inne szczepienie	25 (22,3%)	20 (24,4%)	45 (23,2%)			

8.2.2.2.3 Badanie Haber 2015

W trakcie sezonu 2013-2014 do rejestru VAERS zgłoszono ogółem 928 raportów dla szczepionki QLAIV: 779 dotyczyło osób w wieku 2-49 lat, spośród nich 599 (77%) raportów u dzieci w wieku 2-17 lat (uwzględniały 31 raportów o ciężkich zdarzeniach nie prowadzących do zgonu [ang. *non-death serious reports*] i jeden dotyczący zgonu), a 180 (23%) u osób dorosłych (18-49 lat) (9 raportów o ciężkich zdarzeniach nie prowadzących do zgonu i brak dotyczących zgonów). Ponadto do rejestru VAERS zgłoszono 100 raportów, w których QLAIV podawano osobom spoza rekomendowanego zakresu wiekowego (< 2 lat i > 49 lat) i 49 raportów, dla których wiek osób nie był znany. W sezonie 2013-2014 około 12,7 milionów dawek szczepionki QLAIV została dostarczona do użycia w USA. Charakterystykę populacji dzieci w raportach dla QLAIV (sezon 2013=2014) i TLAIV (trzy poprzednie sezony) przedstawiono w poniższej tabeli.

Charakterystyka populacji była porównywalna w grupie QLAIV i TLAIV. Odsetek płci męskiej wynosił prawie 50%. Mediana wieku wyniosła 7 i 6 lat odpowiednio dla szczepionek QLAIV i TLAIV. Ciężkie (*serious*) zdarzenia zgłoszono w 5% raportów dla QLAIV i 8% raportach dla TLAIV, a mediana czasu od podania szczepionki do wystąpienia AEs wyniosła 0 dni. Wśród AEs uwzględnionych w charakterystyce populacji po podaniu QLAIV częściej występowały: kaszel, pokrzywka oraz wymioty. Po podaniu TLAIV znacznie częściej zgłaszano brak AEs, gorączkę oraz ból głowy.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 92. Charakterystyka populacji w wieku 2-17 lat w raportach, które wpłynęły do sytemu VAERS w badaniu *Haber 2015*.

Parametr	QLAIV, raporty z lat 2013-2014, N=599	TLAIV, raporty z lat 2010-2013, N=1427
Liczba chłopców, n (%)	293 (49%)	668 (47%)
Ciężkie (z ang. <i>serious</i>)	32 (5%) [†]	80 (6%) [^]
Mediana wieku (zakres) [lata]	7 (2–17)	6 (2–17)
Mediana czasu od szczepienia do wystąpienia AEs (zakres) [dni]	0 (0–143)	0 (0–280)
LAIV podana osobno, n %	468 (78%)	1002 (70%)
Najczęstsze zdarzenia wg Med-DRA, n (%)	podanie przeterminowanego leku: 197 (42%) gorączka: 63 (13%) kaszel: 39 (13%) pokrzywka: 31 (7%) wymioty: 27 (6%)	brak AEs: 358 (36%) podanie przeterminowanego leku: 327 (33%) gorączka: 192 (19%) kaszel: 93 (9%) ból głowy: 82 (8%)

[†] w tym jeden zgon po podaniu QLAIV;

[^] w tym 4 zgony po podaniu TLAIV.

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

Analizowane badania były badaniami obserwacyjnymi prowadzonymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w związku z czym autorzy nie mieli żadnego wpływu na rodzaj podawanej szczepionki przeciw grypie. Dzieci otrzymywały szczepionkę, która była aktualnie rekomendowana na dany sezon grypowy w danym kraju. W analizowanych badaniach podawano żywą atenuowaną szczepionkę przeciw grypie – trój- lub czterowalentną (QLAIV lub TLAIV) lub szczepionki inaktywowane (IIV) – trój- lub czterowalentne (TIV lub QIV).

Szczepionki zawierały szczepy wirusa grypy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon. Szczepionka czterowalentna zawierała dwa szczepy wirusa grypy typu A, A/H1N1 i A/H3N2, oraz dwa szczepy wirusa grypy typu B, z linii Victoria i Yamagata. Szczepionka trójwalentna, podobnie jak czterowalentna, zawierała dwa szczepy wirusa grypy typu A oraz jeden szczep wirusa grypy typu B (zgodny z zaleceniami na dany sezon). Jednak w analizowanych badaniach nie podano szczegółowych informacji na temat konkretnych szczepów obecnych w szczepionkach. Wszelkie dostępne w badaniach informacje dotyczące podawanych szczepionek zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 93. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach *Caspard 2018*, *Stockwell 2017a*, *Haber 2015*.

Badanie	Interwencja	Kontrola
<i>Caspard 2018</i>	Czterowalentna żywa atenuowaną szczepionka przeciw grypie (QLAIV, Fluenz Tetra)	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) Brak szczepienia
<i>Stockwell 2017a</i>	Czterowalentna żywa atenuowaną szczepionka przeciw grypie (QLAIV)	Inaktywowana czterowalentna szczepionka przeciw grypie (QIV)
<i>Haber 2015</i>	Czterowalentna żywa atenuowaną szczepionka przeciw grypie (QLAIV), stosowana w sezonie 2013-2014	Trzywalentna żywa atenuowaną szczepionka przeciw grypie (TLAIV), stosowana w latach 2010-2013

8.2.4 Bezpieczeństwo

Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono w trzech badaniach, *Caspard 2018*, *Stockwell 2017a* i *Haber 2015*, jednak ze względu na sposób prezentacji danych nie dało się ich przedstawić zbiorczo.

W badaniu *Caspard 2018* wykonano analizę częstości hospitalizacji ogółem oraz z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi, a także częstości zgłoszeń do szpitala związanych z innymi stanami medycznymi. Wyniki prezentowano jako liczbę osób ze zdarzeniem w przeliczeniu na 1000 pacjento-lat oraz obliczano ryzyko względne wystąpienia danego zdarzeń w grupie QLAIV w porównaniu do braku szczepienia oraz w porównaniu do zastosowania szczepionki inaktywowanej (IIV).

W badaniu *Stockwell 2017a* oceniano częstość występowania gorączki i świstów oddechowych w okresie do 42 dni po podaniu szczepionki QLAIV w porównaniu do szczepionki QIV.

Natomiast w badaniu *Haber 2015* oceniano bezpieczeństwo QLAIV w porównaniu do TLAIV na podstawie ilości zgłaszanych AEs, które wpłynęły do rejestru VEARS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*).

8.2.4.1 Hospitalizacje i zgłoszenia do szpitala związane z innymi stanami medycznymi – badanie *Caspard 2018*

W badaniu *Caspard 2018* dane dotyczące częstości hospitalizacji pozyskano z bazy danych NHS Hospital Episode Statistics (HES), które po zanonimizowaniu zostały przesłane do CPRD. Częstość hospitalizacji raportowano jako liczbę osób ze zdarzeniem w przeliczeniu na 1000 pacjento-lat. Ryzyko względ-

ne (RR) wraz z 95% przedziałem ufności (CI) obliczano za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Coxa.

W badaniu *Caspard 2018* oceniano częstość hospitalizacji ogółem, a dodatkowo oceniano hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi (astma, podgłośniowe zapalenie krtani [krup], świszczący oddech, zapalenie oskrzelików, zapalenie płuc [pneumonia], ostra niewydolność oddechowa) i zgłoszenia do szpitala związane z innymi stanami medycznymi, w tym wszystkimi napadami padaczkowymi/drgawkowymi, rozpoznanymi zdarzeniami nadwrażliwości, zespołem Guillain-Barre (GBS), porażeniem Bella (objaw Bella), zapaleniem mózgu, zapaleniem nerwu, zapaleniem naczyń i narkolepsją. Hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi oceniano w okresie 42 dni i 6 miesięcy po podaniu szczepionki. Inne zgłoszenia do szpitala oceniano w tym samym okresie, z wyjątkiem reakcji nadwrażliwości (3 dni) i narkolepsji (6 miesięcy).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dla drugiego sezonu grypowego (2014-2015), w którym dostępne były wyniki dla szczepionki QLAIV.

Tabela 94. Hospitalizacje ogółem i z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi; QLAIV vs brak szczepienia vs IIV; badanie *Caspard 2018*.

Sezon 2014-2015	Okres obserwacji	Częstość [na 1000 pacjento-lat] (95% CI)			RR (95% CI)	
		QLAIV, N=6745	brak szczepienia, N=20163	IIV, N=6738	QLAIV vs brak szczepienia	QLAIV vs IIV
Hospitalizacje ogółem		231 (198; 267) n=182 zdarzenia	251 (230; 273) n=518 zdarzeń	503 (455; 555) n=395 zdarzeń	0,90 (0,76; 1,07)	0,42 (0,35; 0,51)
Hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi	42 dni	98 (77; 122) n=77 zdarzeń	112 (98; 128) n=232 zdarzenia	199 (169; 232) n=156 zdarzeń	0,85 (0,65; 1,10)	0,46 (0,35; 0,61)
Hospitalizacje ogółem		178 (164; 193) n=575 zdarzeń	164 (164; 193) n=1242 zdarzenia	311 (155; 173) n=999 zdarzeń	1,08 (0,97; 1,20)	0,53 (0,47; 0,59)
Hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi	6 miesięcy	75 (66; 85) n=241 zdarzeń	74 (68; 80) n=558 zdarzeń	120 (108; 133) n=385 zdarzeń	1,01 (0,87; 1,18)	0,59 (0,50; 0,70)

W obu punktach obserwacji (42 dni i 6 miesięcy po podaniu szczepionki) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ryzyka hospitalizacji u osób, którym podano QLAIV wobec grupy nieszczepionej, natomiast w porównaniu do osób szczepionych szczepionką inaktywowaną wykazano istotnie mniejsze

ryzyko hospitalizacji. W okresie 42 dni po dacie szczepienia ryzyko hospitalizacji ogółem w kohorcie QLAIV w porównaniu do kohorty IIV było o 58% mniejsze, RR = 0,42 (95% CI: 0,35; 0,51), a ryzyko hospitalizacji z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi było o 54% mniejsze, RR = 0,46 (95% CI: 0,35; 0,61). W dłuższym okresie obserwacji, po 6 miesiącach, różnice były nieco mniejsze, jednak nadal silnie istotne statystycznie, RR = 0,53 (95% CI: 0,47; 0,59) dla hospitalizacji ogółem i RR = 0,59 (95% CI: 0,50; 0,70) dla hospitalizacji z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości hospitalizacji w obrębie kohorty QLAIV pomiędzy okresem zwiększonego ryzyka hospitalizacji (42 dni po podaniu szczepionki) a późniejszym okresem (dni 43-84). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 95. Hospitalizacje – kohorta QLAIV, porównanie okresu zwiększonego ryzyka i okresu kontrolnego; badanie *Caspard 2018*.

Sezon 2014-2015 (N=6514†)	Częstość [na 1000 pacjento-lat] (95% CI)		RR (95% CI)
	Okres zwiększonego ryzyka (dni 0-42)	Okres kontrolny (dni 43-84)	
Hospitalizacje ogółem	232 (199; 269) n=178 zdarzeń	236 (203; 274) n=177 zdarzeń	1,00 (0,79; 1,26)
Hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi	99 (78; 124) n=76 zdarzeń	91 (70; 115) n=68 zdarzeń	1,12 (0,79; 1,60)

† liczba osób szczepionych LAIV, którzy ukończyli okres obserwacji dla dwóch wymaganych punktów czasowych (tj. do 84 dnia).

W przypadku analizy częstości zgłoszeń do szpitala spowodowanych innymi stanami medycznymi, tylko dla napadów padaczkowych lub drgawek wykazano istotną statystycznie różnicę ryzyka dla porównania kohorty QLAIV z IIV, dla którego ryzyko było istotnie mniejsze o 58% w grupie QLAIV, RR = 0,42 (95% CI: 0,25; 0,69). Porównanie takiego ryzyka pomiędzy QLAIV a nieszczepioną kohortą nie wykazało statystycznie znamienych różnic. Również porównanie ryzyka wystąpienia wizyty szpitalnej z powodu reakcji nadwrażliwości albo zapalenia naczyń nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy kohortą QLAIV a kohortą IIV oraz wobec nieszczepionej kohorty. Wyniki zebrano w tabeli poniżej. W okresie pierwszych 42 dni po podaniu szczepionki nie zaobserwowano przypadków zespołu Guillain-Barre (GBS), porażenia Bella (objaw Bella), zapalenia mózgu i zapalenia nerwu, nie stwierdzono również przypadków narkolepsji w okresie 6 miesięcy po szczepieniu. Zaobserwowane zdarzenia nadwrażliwości nie skutkowały hospitalizacją.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 96. Zgłoszenia do szpitala związane z innymi stanami medycznymi; badanie *Caspar* 2018.

Sezon 2014-2015	Okres obserwacji	Częstość [na 1000 pacjento-lat] (95% CI)			RR (95% CI)	
		QLAIV, N=6745	brak szczepienia, N=20163	IIV, N=6738	QLAIV vs brak szczepienia	QLAIV vs IIV
Reakcje nadwrażliwości	3 dni	27 (3; 98) n=2 zdarzenia	14 (3; 40) n=3 zdarzenia	41 (8; 119) n=3 zdarzenia	2,00 (0,26; 12,07)	0,66 (0,02; 2,60)
Napady padaczkowe/drgawki	42 dni	28 (17; 42) n=22 zdarzenia	17 (12; 24) n=36 zdarzeń	66 (49; 87) n=52 zdarzenia	1,65 (0,95; 2,80)	0,42 (0,25; 0,69)
Zapalenie naczyń		3 (0; 9) n=2 zdarzenia	1 (0; 4) n=3 zdarzenia	–	3,00 (0,20; 9,94)	–

8.2.4.2 Gorączka i objawy związane z oddychaniem – badanie *Stockwell 2017a*

W badaniu *Stockwell 2017a* oceniano częstość występowania gorączki oraz zdarzeń związanych z układem oddechowym (świszczący oddech) po podaniu szczepionki przeciw grypie, żywej atenuowanej czterowalentnej (QLAIV) lub inaktywowanej czterowalentnej (QIV). Badanie prowadzone było w formie kontaktu telefonicznego, zdarzenia niepożądane raportowano za pomocą wiadomości tekstowych. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 97. Gorączka i objawy związane z oddychaniem; QLAIV vs QIV; badanie *Stockwell 2017a*.

Zdarzenia	QLAIV	QIV	łącznie
Częstość gorączki ogółem dla obu sezonów, w dniach 0-2 po podaniu szczepionki	2,9% (95% CI: 0,8%; 10,1%)	4,6% (95% CI: 2,3%; 8,8%)	4,1% (95% CI: 2,3%; 7,4%)
▪ brak vs dodatkowe szczepionki		1,7% vs 4,9%, p=0,27	
Częstość gorączki ogółem dla obu sezonów, w dniach 3-7 po podaniu szczepionki	3,6% (95% CI: 1,0%; 12,1%)	7,7% (95% CI: 4,6%; 12,8%)	6,7% (95% CI: 4,1%; 10,8%)
▪ brak vs dodatkowe szczepionki		16,7% vs 3,5%, p=0,001	
		n=9, w tym:	
▪ dzieci z gorączką w dniach 3-7, którzy jednocześnie otrzymali inne szczepionki		<ul style="list-style-type: none"> ▪ QLAIV + MMR, DTaP-IPV, WZW B i WZW A: n=1 ▪ QIV + MMR: n=2 ▪ QIV + DTaP-IPV: n=2 ▪ QIV + ospa wietrzna, DTaP-IPV: n=1 ▪ QIV + WZW A: n=1 ▪ QIV + Tdap, MenACWY-CRM: n=1 ▪ QIV + WZW A, <i>Haemophilus influenzae</i> typ b: n=1 	
Kaszel	39,2% (CUMC: 37,2%, BMC: 40,7%), zgłoszone przez rodziców/opiekunów, którzy odpowiedzieli na ≥1 SMS		

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Zdarzenia	QLAIV	QIV	łącznie
	103 zdarzenia w pierwszym sezonie i 83 zdarzenia w drugim sezonie		
▪ skutkujące wizytą w ambulatorium	8/86 (9,3%) w pierwszym sezonie, 7/71 (9,9%) w drugim sezonie		
Świszczący oddech i/lub ucisk w klatce piersiowej	7,1% (95% CI: 3,1%; 15,7%)	16,1% (95% CI: 11,6%; 22,0%)	13,7% (95% CI: 10,1%; 18,4%)
	p=0,061		
	52 zdarzenia (27 w pierwszym sezonie, 25 w drugim sezonie) najwięcej zdarzeń w 7 dniu (3,5%) i 14 dniu (3,9%)		
▪ dzieci z astmą/świszczącym oddechem/reaktywną chorobą dróg oddechowych w wywiadzie	25,0% (95% CI: 4,6%; 69,9%)	24,3% (95% CI: 17,2%; 33,2%)	bd.
▪ brak vs dodatkowe szczepionki	15,2% vs 9,4%, p=0,24		
▪ skutkujące wizytą w ambulatorium	3/27 (11,1%) w pierwszym sezonie, 6/25 (24,0%) w drugim sezonie		
Wizyta w ambulatorium z dowolnej przyczyny w okresie do 42 dni po podaniu szczepionki	n=56 pacjentów łącznie w obu sezonach (13 na oddziałach ratunkowych, 45 w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej, 7 w ośrodkach specjalistycznych, 1 planowa hospitalizacja)		

Gorączkę w dniach 0-2 odnotowano z częstością 4,1% ogółem w dwóch sezonach grypowych, 2,9% u dzieci, którym podano QLAIV i 4,6% u dzieci, które otrzymały QIV. Częstość gorączki w dniach 3-7 również nie była wysoka, wyniosła 6,7% ogółem dla obu sezonów grypowych, 3,6% vs 7,7% odpowiednio dla QLAIV i QIV. Kaszel raportowano u 39,2% dzieci. Ogółem 13,7% dzieci miało przynajmniej jeden przypadek świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej, częstość takich zdarzeń była mniejsza dla osób szczepionych QLAIV w porównaniu do QIV (7,1% vs 16,1%), jednak różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,061$). Ogółem zgłoszono 52 zdarzenia świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej (27 w pierwszym sezonie, 25 w drugim sezonie). Najwięcej zdarzeń raportowano w 7 dniu (3,5%) i 14 dniu (3,9%). Zdarzenia te skutkowały wizytą w ambulatorium u 11,1% dzieci w pierwszym sezonie i 24,0% w drugim sezonie.

8.2.4.3 Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z rejestru VAERS – badanie *Haber 2015*

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa przedstawiono tylko w badaniu *Haber 2015*, w którym porównywano bezpieczeństwo stosowania szczepionki żywej atenuowanej czterowalentnej przeciwko grypie (QLAIV) w porównaniu do szczepionki żywej atenuowanej trzywalentnej przeciwko grypie (TLAIV) na podstawie ilości zgłaszanych AEs, które wpłynęły do rejestru VEARS (Vaccine Adverse Event Reporting

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

System) w sezonie grypowym 2013-2014 dla szczepionki QLAIV oraz w poprzednich sezonach grypowych 2010-2013 dla TLAIV.

W sezonie 2013-2014 do VAERS wpłynęło łącznie 928 zgłoszeń dotyczących AEs po zastosowaniu szczepionki QLAIV, z czego 599 dotyczyło dzieci w wieku 2-17 lat. Częstość występowania ciężkich AEs wśród dzieci 2-17 lat była porównywalna dla obu szczepionek, QLAIV i TLAIV (odpowiednio 5% vs 6%).

Wśród ciężkich AEs (serious) nie prowadzących do zgonu po podaniu QLAIV w grupie wiekowej 2-17 lat najczęściej zgłaszano AEs z kategorii neurologicznej – 12 przypadków (39%), w tym dwa przypadki zespołu Guillain-Barré. Inne kategorie diagnostyczne, do których należała największa liczba zgłoszeń to AEs związane z układem oddechowym oraz inne AEs nie związane z zakażeniem.

Zespół Guillain-Barré wystąpił po podaniu QLAIV u 3 letniego chłopca zaszczepionego inną szczepionką miesiąc przed podaniem QLAIV (przeciwno wirusowemu zapaleniu wątroby typu A). Rozwój objawów nastąpił 9 dni po podaniu QLAIV i spełnił kryteria 1 stopnia rozpoznania zespołu Guillain-Barré wg Brighton Collaboration. Drugi przypadek zespołu Guillain-Barré po podaniu QLAIV wystąpił u 3-letniej dziewczynki z wywiadem w kierunku alergii na owoce morza, a objawy wystąpiły 7 dni po szczepieniu i spełniły kryteria 3 stopnia rozpoznania zespołu Guillain-Barré wg Brighton Collaboration.

Zidentyfikowano jedno zgłoszenie dotyczące drgawek gorączkowych u 5-letniej dziewczynki, które wystąpiły 2 dni po podaniu QLAIV.

Nie stwierdzono przypadków reakcji anafilaktycznej po podaniu QLAIV w grupie wiekowej 2-17 lat.

Zidentyfikowano również zgłoszenia w grupie dzieci z historią astmy, nadreaktywności oskrzeli oraz występowania świstów. Łącznie odnaleziono 27 zgłoszeń po podaniu QLAIV: 7 zgłoszeń dotyczyło dzieci w wieku 2-4 lat oraz 20 zgłoszeń dzieci w wieku 5-17 lat. 23 zgłoszenia uznano za nie-ciężkie (non-serious), a 4 zgłoszenia zaklasyfikowano jako ciężkie. Wśród ciężkich AEs 2 zgłoszenia dotyczyły zaostrzenia astmy, 1 zgłoszenie dotyczyło nadreaktywności oskrzeli oraz 1 ostrego wirusowego nieżytytu żołądkowo-jelitowego.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania ciężkich (serious) AEs, zgonów oraz najczęstszych AEs wg MedDRA w grupie wiekowej 2-17 lat.

Tabela 98. Ciężkie (*serious*) AEs, zgony oraz najczęstsze AEs wg MedDRA w grupie wiekowej 2-17 lat w publikacji *Haber 2015*.

Kategorie diagnostyczne AEs		raporty dla QLAIV z lat 2013-2014, N=31	raporty dla TLAIV z lat 2010-2013, N=71
	ogółem	12 (39%)	21 (30%)
Neurologiczne	drgawki	3	3
	zespół Guillain-Barré	2	7
	porażenie Bella	–	–
	inne	7	11
	ogółem	6 (19%)	15 (21%)
Układ oddechowy	astma/świsty	3	8
	zapalenie płuc	1	2
	inne	2	5
	zgony	1*	3
	Inne AEs nie związane z zakażeniem	6 (19%)	17 (24%)
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 (3%)	5 (7%)
	Alergie	1 (3%)	5 (7%)
	Inne AEs związane z zakażeniem	3 (10%)	2 (3%)
	Zdarzenia mięśniowo-szkieletowe	–	3 (4%)
	Zdarzenia psychiatryczne	–	1 (1%)
	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	1 (3%)	2 (3%)
	Reakcje miejscowe	1 (3%)	–
	najczęstsze AEs, MedDRA, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ podanie przeterminowanego leku: 197 (42%) ▪ gorączka: 63 (13%) ▪ kaszel: 39 (13%) ▪ pokrzywka: 31 (7%) ▪ wymioty: 27 (6%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak AEs: 358 (36%) ▪ podanie przeterminowanego leku: 327 (33%) ▪ gorączka: 192 (19%) ▪ kaszel: 93 (9%) ▪ ból głowy: 82 (8%)

* zgon 14 letniej dziewczynki, 44 dni po podaniu QLAIV, z powodu powikłań guza OUN.

8.3 Badania oceniające efektywność szczepionki (VE)

8.3.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 17 publikacji opisujących efektywność szczepionek QLAIV w populacji dzieci. Najwięcej badań prowadzono w populacji USA i w większości dotyczyły dużych programów lub rejestrów monitorujących efektywność szczepienia na teryto-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

rium Stanów Zjednoczonych, przy czym najnowsza odnaleziona publikacja, *Chung 2019*, stanowiła przekrojową analizę efektywności szczepienia w sezonach od 2013-2014 do 2015-2016, uwzględniając dane z poziomu poszczególnych pacjentów ze wszystkich dużych sieci badań prowadzonych w USA.

Publikacja *Chung 2019* podsumowuje sezony grypy, w których obserwowano obniżoną efektywność szczepionki QLAIV w USA (głównie względem szczepu A/H1N1 pdm09). Brak efektywności szczepienia względem wirusa A/H1N1 pdm09 u dzieci został stwierdzony po analizie danych dotyczących sezonu 2013-2014, zarówno przez instytucję *Influenza Vaccine Effectiveness Network (Gaglani 2016)*, jak również przez niezależne badania oceniające ten sezon grypy (badanie *ICICLE*). Obserwowany brak efektywności nie wynikał z niedopasowania szczepionki do krążących w środowisku szczepów wirusa, gdyż stosowane w tym sezonie szczepionki inaktywowane były efektywne w prewencji grypy, a w obu typach szczepionek zastosowano te same, rekomendowane na dany sezon szczepy wirusa (*Jackson 2017*). Dodatkowo wcześniejsze badania kliniczne z randomizacją prowadzone w populacji dzieci (*Belleshe 2007, Ashkenazi 2006, Fleming 2006* – ta ostatnia próba oceniała populację dzieci w wieku 5-17 lat i nie została uwzględniona w niniejszej analizie) wykazały istotną wyższość szczepionek QLAIV nad TIV w zapobieganiu grypie, więc niska efektywność szczepienia nie była oczekiwanym zjawiskiem.

Jedną z hipotez braku efektywności szczepionki LAIV była wrażliwość szczepu A/H1N1 pdm09 na warunki przechowywania (głównie temperaturę). W związku z tym na sezon 2015-2016 zaktualizowano skład szczepionki, wprowadzając szczep A/Bolivia/559/2013. Pomimo tej zmiany, w sezonie znów obserwowano niską efektywność szczepionki QLAIV u dzieci, w szczególności w stosunku do szczepu A/H1N1 pdm09 (*Jackson 2017*).

W związku z obserwowanym brakiem wystarczającej skuteczności szczepionek QLAIV we wspomnianych sezonach grypy, amerykańska organizacja ACIP (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices*) nie rekomendowała użycia tej szczepionki w sezonach 2016-2017 oraz 2017-2018 (*Grohskopf 2018*). W wyniku przeprowadzonych badań ustalono, że przyczyną niższej efektywności szczepionki mogła być słaba kondycja szczepów wirusa zawartych w szczepionce w tych sezonach, które nie namnażały się wystarczająco intensywnie w śluzówce nosa (*Grohskopf 2018*). W sezonie 2017-2018 linia wirusa A/H1N1 została zastąpiona przez nowy szczep A/Slovenia/2903/2015, i nowe dowody efektywności szczepionki zawierającej ten szczep zostały przedstawione ACIP. Dowody te obejmowały analizę efektywności szczepionki LAIV oraz szczepionek inaktywowanych w sezonach 2013-2014 do

2015-2016 wśród dzieci 2-17 lat, z wykorzystaniem połączonych danych z badań obserwacyjnych oraz przegląd systematyczny danych odnośnie efektywności szczepionek QLAIV oraz TLAIV w sezonach od 2010-2011 do 2016-2017, które zostały przedstawione w nieopublikowanym dokumencie, a także (również jeszcze nieopublikowane) wyniki badania prowadzonego przez producenta leku oceniającego immunogenność szczepionki QLAIV zawierającej nowy szczep wirusa (A/Slovenia/2903/2015) wśród dzieci od 24 miesiąca życia do < 4 lat (*Grohskopf 2018*).

Nowo przeprowadzone analizy efektywności szczepionek w sezonach 2010-2011 do 2016-2017 wskazywały na podobną efektywność szczepionki LAIV co szczepionek inaktywowanych w odniesieniu do wirusa typu B i niską efektywność wobec wirusa A/H1N1 pdm09 w USA, w populacji dzieci 2-17 lat. Nowe badanie prowadzone przez producenta leku wykazało podobną immunogenność szczepionki QLAIV zawierającej nowy szczep wirusa (A/Slovenia/2903/2015) co szczepionki inaktywowanej; wykazano w nim również poprawioną replikację wirusa w śluzówce nosa osób szczepionych. W związku z nowymi danymi, ACIP zdecydowała o rekomendowaniu szczepionek QLAIV u dzieci w najbliższym sezonie grypowym 2018-2019 (*Grohskopf 2018a*).

Publikacja *Chung 2019* obejmuje więc zbiorczą analizę efektywności szczepienia we wspomnianych sezonach, wykorzystując dane z następujących dużych sieci badań:

- *US Influenza Vaccine Effectiveness Network* (USFLUVE, organizowane przez CDC): publikacje *Gaglani 2016*, *Zimmerman 2016* oraz *Jackson 2017*;
- *Louisiana State University Health Sciences Center* (LSU): publikacja *Valdin 2017*;
- *Influenza Clinical Investigation for Children* (ICICLE, organizowane przez MedImmune): publikacje *Caspard 2016*, *McLean 2017* i *Poehling 2018*;
- Program departamentu obrony *Global, Laboratory-based, Influenza Surveillance Program* (USAFSAM): publikacja *DeMarcus 2016*;
- *Influenza Surveillance Project* (IISP, organizowane przez CDC): publikacja *Fowlkes 2015*.

Z uwagi na fakt, że w publikacji *Chung 2019* przedstawiono kompleksowe podsumowanie efektywności szczepionek w analizowanych sezonach, bazując na danych dla pojedynczych pacjentów (a więc w rzeczywistości prowadzono nowe badanie), uznano te wyniki za najbardziej reprezentatywne i nie prezentowano wyników z poszczególnych publikacji opisujących osobno wyniki dla każdego ze wspomnianych programów oceny efektywności szczepienia, tym bardziej że analizy te stanowiłyby powtó-

rzenie danych z badania *Chung 2019*. Dodatkowo odnaleziono również badanie *Ohmit 2016*, prowadzone w USA, ale niezwiązane z programami oceny efektywności szczepienia uwzględnionymi w badaniu *Chung 2019*, które również zostało włączone w niniejszej analizie.

Oprócz badań oceniających efektywność szczepienia przeciw grypie w USA, odnaleziono również badania przedstawiające taką ocenę dla innych krajów:

- Finlandia: publikacja *Nohynek 2016*;
- Kanada: publikacja *Buchan 2018*;
- Wielka Brytania: publikacje *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017* oraz dokument *PHE 2018*.

Wszystkie badania, z wyjątkiem *Ohmit 2016*, prowadzono w metodyce badania kliniczno-kontrolnego typu *test-negative control* (TNCC), porównującym częstość wyszczepień u osób z potwierdzoną laboratoryjnie infekcją wirusem grypy i osób bez infekcji wirusem grypy (potwierdzonym laboratoryjnie). Jest to wariant badania kliniczno-kontrolnego: pacjenci zgłaszający się do ośrodków byli klasyfikowani jako osoby z grypą (*test-positive*) i stanowili rozpatrywane przypadki (ang. *cases*), oraz osoby bez grypy stanowiący kontrolę (ang. *test-negative controls*), a następnie dla takich przypadków ustalano historię szczepienia w ocenianym sezonie grypy (brak szczepienia, szczepionki LAIV oraz szczepionki inaktywowane). Według autorów badania *Ohmit 2016* metodyka badania typu TNCC charakteryzuje się ograniczeniami, ocena VE może być zaburzona przez szereg czynników, przede wszystkim przez ocenę choroby wyłącznie u osób objętych opieką medyczną (osób, które zgłosiły się do lekarza w momencie wystąpienia choroby). Badanie *Ohmit 2016* zaplanowano jako prospektywne badanie kohortowe bez randomizacji, w ramach którego rekrutowano i następnie monitorowano całe gospodarstwa domowe z przynajmniej dwójką dzieci w wieku < 18 lat. Gospodarstwa domowe rekrutowano wśród osób, którzy byli zapisani do ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej University of Michigan Health System in Ann Arbor. Podczas wizyt rekrutacyjnych (od czerwca do września 2013 r.) dorośli członkowie rodziny udzielali pisemnej zgody na udział w badaniu dla siebie i swoich dzieci. Wszystkie wizyty kontrolne i badania laboratoryjne były wykonywane w ośrodku University of Michigan School of Public Health (UM-SPH). W badaniu *Nohynek 2016* również zastosowano model oceny skuteczności szczepionki QLAIW typu *test-negative design*, jednak włączono do badania całą kohortę dzieci urodzonych w 2013

roku, niezależnie od tego, czy wystąpiły u nich objawy grypopodobne. Osoby z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy stanowiły rozpatrywane przypadki, a reszta populacji stanowiła kontrolę.

W badaniach *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017* oceniano wpływ zaszczepienia (VE) szczepionką QLAIV w porównaniu z zaszczepieniem szczepionką IIV na występowanie potwierdzonych zachorowań na grypę w grupie osób, u których wystąpiły objawy grypopodobne. W badaniu wykorzystano dane zawarte w rejestrach: Royal College of General Practitioners (RCGP), Public Health England (PHE) Specialist Microbiology Network (SMN), Public Health Wales, Public Health Agency (PHA) of Northern Ireland oraz Health Protection Scotland (HPS). Rozwój objawów grypopodobnych w okresie < 14 dni od zaszczepienia stanowiło kryterium wykluczenia z badania.

W badaniu *Nohynek 2016* oceniano wpływ zaszczepienia szczepionką QLAIV w porównaniu z zaszczepieniem szczepionką IIV na występowanie potwierdzonych zachorowań na grypę (efektywność szczepionki, VE) w grupie wszystkich dwulatków zamieszkałych w Finlandii (dzieci urodzone w roku 2013) w sezonie grypowym 2015-2016. Status szczepienia był potwierdzany z wykorzystaniem rejestru National Vaccination Register (NVR). Laboratoryjnie potwierdzone przypadki zachorowań na grypę pozyskano z rejestru NIDR (z ang. *National Infectious Disease Register*). Dane na temat charakterystyki populacji pozyskano z rejestrów NMBR (z ang. *Finnish National Medical Birth Register*) oraz NRHC (z ang. *National Register of Health Care*). W przeciwieństwie do badań *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017*, w badaniu *Nohynek 2016* w analizie głównej osoby uznawano za zaszczepione nawet jeśli objawy wystąpiły < 14 dni od zaszczepienia, a w analizie wrażliwości traktowano pacjentów jako zaszczepionych, jeśli objawy wystąpiły po 14 dniach od zaszczepienia.

Włączone badania były dużymi, wielotysięcznymi badaniami prowadzonymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, finansowanymi przez organizacje rządowe, pozarządowe, ośrodki kliniczne lub firmy farmaceutyczne. W niektórych publikacjach nie podano żadnych informacji na temat finansowania.

Szczegóły dotyczące metodyki opisywanych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 99. Charakterystyka metodyki badań *Chung 2019, Ohmit 2016, Buchan 2018, Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Nohynek 2016*.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT (rodzaj i typ badania)	Punkcja NOS	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Chung 2019</i>	IIIE, Postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i>)	D: **** C: – E: **	3 sezony grypowe: od 2013-2014 do 2015-2016	nie	ogółem: 17173 QLAIV: 1979 IIV: 4579 nieszczepieni: 10615	skuteczność: efektywność szczepienia	Dane z 5 badań wieloośrodkowych (USA)	Nie przedstawiono [^]
<i>Ohmit 2016</i>	IIIB, prospektywne obserwacyjne badania kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	D: **** C: ** E: ***	sezon 2013-2014	nie	1049 uczestników, w tym 618 (59%) dzieci, z 232 gospodarstw domowych	skuteczność: efektywność szczepienia	1 (USA)	CDC i NIH
<i>Buchan 2018 (CIRN)</i>	IIIE, Postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i>)	D: **** C: ** E: ***	4 sezony grypowe: od 2012-2013 do 2015-2016 (ogółem od 11.11.2012 do 30.04.2016)	nie	ogółem: 10169 dzieci (10779 próbek) przypadki: 3161 kontrola: 7618 LAIV: 711 IIV: 933 brak szczepienia: 5974	skuteczność: efektywność szczepienia	5 baz danych (Kanada)	Canadian Immunization Research Network (CIRN)
<i>Pebody 2015</i>	IIIE, Postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i>)	D: **** C: ** E: ***	1.10.2014 do 17.04.2015	nie	ogółem: 2931 przypadki: 902 kontrola: 2029	skuteczność: efektywność szczepienia	5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna	bd.
<i>Pebody 2016</i>	IIIE, Postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i>)	D: **** C: ** E: ***	1.10.2015 do 1.05.2016	nie	ogółem: 3841 przypadki: 1155 kontrola: 2686	skuteczność: efektywność szczepienia	5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna	bd.
<i>Pebody 2017</i>	IIIE, Postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i>)	D: **** C: ** E: ***	1.10.2016 do 19.03.2017	nie	ogółem: 2881 przypadki: 659 kontrola: 2222	skuteczność: efektywność szczepienia	5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna	bd.
<i>Nohynek 2016</i>	IIIE, Postmarketingowe	D: ****	28.09.2015 do 22.05.2016	nie	ogółem: 55258 brak szczepienia:	skuteczność: efektywność	4 rejestry Fińskiego	bd.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Klasyfikacja AOTMI ^T (rodzaj i typ badania)	Punkta-cja NOS	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
	badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i>)	C: – E: ***			42875 LAIV: 8086 TIV: 4297	szczepienia	Narodowego Instytutu Zdrowia THL (Finlandia)	

[^] każde z 5 badań było sponsorowane przez różne organizacje – CDC w przypadku badań USFLUVE oraz IISP, MedImmune/AstraZeneca – badanie ICICLE, natomiast badanie LSU nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych;

[†] sezon 2012-2013 (11.11.2014 do 01.06.2013), sezon 2013-2014 (24.11.2013 do 19.04.2014), sezon 2014-2015 (05.10.2014 do 02.05.2015), sezon 2015-2016 (13.12.2015 do 30.04.2016);

TNCC – *test-negative case-control*.

W analizowanych badaniach nie przedstawiono danych na temat utraty uczestników na poszczególnych etapach badania – metodyka badań uniemożliwia prezentację takich danych. Były to badania obserwacyjne, dla których dane pochodziły z dużych rejestrów szpitalnych lub baz danych ośrodków klinicznych i organizacji, więc wszelka utrata wynikała z braku dostępności danych dla poszczególnych parametrów. W zależności od badania w publikacjach prezentowano różne informacje o przepływie uczestników. Wszelkie dostępne informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 100. Przepływ pacjentów w badaniach *Chung 2019, Ohmit 2016, Buchan 2018, Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Nohynek 2016*.

Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania						
	Włączono 17173 dzieci i nastolatków (2-17 lat)						
	Badania:	USFLUVE	LSU	ICICLE	USAFSAM	IISP	Ogółem
	N danych	7310	6747	4095	3575	3168	24895
	Przyczyny wykluczenia z analizy:						
	Włączenie poza USA	0	0	74	0	0	74
	Hospitalizacja	0	697	0	0	0	697
	Wiek <2 lat	0	1409	0	0	707	2116
	Objawy grypy poza sezonem zwiększonej zachorowalności na grypę	394	760	436	794	1051	3435
<i>Chung 2019</i>	Nieznany wiek	0	0	0	0	8	8
	Nieznany wynik testu w kierunku infekcji wirusem grypy	23	0	7	38	37	105
	Nieznany status szczepienia	0	0	0	491	252	743
	Nieznany typ szczepionki	2	0	0	148	6	156
	Podanie IIV i QLAIV w trakcie 1 sezonu	6	0	3	0	0	9
	Szczepienie ≤14 dni od wystąpienia objawów	87	59	54	168	4	372
	Koinfekcja >1 typem grypy i/lub podtypem	5	0	0	1	1	7
	Włączenie do analizy	6793	3822	3521	1935	1102	17173
<i>Ohmit 2016</i>	Włączono 1049 uczestników, w tym 618 dzieci (59%) z 232 gospodarstw domowych. Większość gospo-						

Fluenc Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania
	<p>darstw (96%) uczestniczyła e badaniu w poprzednim sezonie. Liczba osób z ≥ 1 receptą na szczepionkę przeciw grypie: 661 (63%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • IIV: 559 (85%) • LAIV: 102 (15%), w tym 96% dzieci w wieku 2-17 lat
<i>Buchan 2018</i>	<p>Liczba próbek: 10779 (od 10169 dzieci). Próbkę dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 3161 dzieci</p> <ul style="list-style-type: none"> • A(H1N1)pdm09: 1053 • A(H3N2): 951 • Nieznany: 77 • Typ B: 1080 • Koinfekcja A i B: 17 <p>W czasie 4 sezonów, 1948 dzieci otrzymało ≥ 1 szczepionkę przeciw grypie ≥ 14 dni przed datą pobrania próbek: LAIV: 858, IIV: 1090</p>
<i>Pebody 2015</i>	<p>Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 4442 Przyczyny wykluczenia próbek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • próbka sprzed 1 października 2014: 102 • nieznan status zakażenia wirusem grypy: 12 • kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 5 • nieznan status szczepienia: 116 • szczepienie ≤ 14 dni od pojawienia się objawów: 77 • nieznan data wystąpienia objawów: 277 • pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 922 <p>Próbki uwzględnione w analizie: 2931</p> <p>Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 902 Próbki ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 2029</p>
<i>Pebody 2016</i>	<p>Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 5811 Przyczyny wykluczenia próbek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • próbka sprzed 1 października 2015: 113 • nieznan status zakażenia wirusem grypy: 12 • kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 1 • nieznan status szczepienia: 194 • szczepienie ≤ 14 dni od pojawienia się objawów: 101 • nieznan data wystąpienia objawów: 242 • pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 1319 <p>Próbki uwzględnione w analizie: 3841</p> <p>Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 1155 Próbki ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 2686</p>
<i>Pebody 2017</i>	<p>Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 4251 Przyczyny wykluczenia próbek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • próbka sprzed 1 października 2016: 95 • nieznan status zakażenia wirusem grypy: 44 • kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 4 • nieznan status szczepienia: 163 • szczepienie ≤ 14 dni od pojawienia się objawów: 90 • nieznan data wystąpienia objawów: 227 • pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 747 <p>Próbki uwzględnione w analizie: 2881</p> <p>Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 659 Próbki ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 2222</p>

Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania
<i>Nohynek 2016</i>	Liczba próbek u pacjentów w kohorcie urodzonej 2013 roku: 55258 Przyczyny wykluczenia z badania: <ul style="list-style-type: none"> • niekompletne dane dotyczące statusu zaszczepienia: 5% rekordów • brak wpisu w bazie danych dotyczących narodzin – National Medical Birth Register (NMBR): 2% rekordów • kolejne szczepienia w obrębie tego samego sezonu grypowego Liczba osób, które otrzymały LAIV: 8086 Liczba osób, które otrzymały TIV: 4297 Niezaszczepieni: 42875

8.3.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.3.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniach *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017* włączano do badań zarówno dzieci jak i dorosłych jednak przedstawiono wyniki w podgrupach wiekowych zbliżonych do populacji analizowanej w niniejszym raporcie. W badaniach *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017* zaznaczono, że w Wielkiej Brytanii szczepienie przeciwko grypie jest proponowane dzieciom z klinicznych grup ryzyka ≥ 6 mies. życia oraz zdrowym dzieciom od 2 r.ż., nie podano jednak dokładnego kryterium wiekowego włączenia do badania. Do badania *Chung 2019* oraz *Buchan 2018* włączano dzieci w wieku 2-17 lat.

Do powyższych badań włączano pacjentów, którzy zgłaszali się do placówek opieki zdrowotnej z powodu wystąpienia objawów grypopodobnych (różnie definiowanych w zależności od badania), które pojawiły się w okresie ≥ 14 dni od podania szczepionki przeciw grypie. Dodatkowo wymagane było wyrażenie zgody przez pacjenta na pobranie wymazu z nosogardła w celu potwierdzenia zakażenia wirusem grypy. Wymaz musiał być pobrany w okresie ≤ 7 dni od początku objawów. Z powyższych badań wykluczano osoby z niepełnymi danymi dotyczącymi statusu szczepienia oraz czasu wystąpienia objawów. Inne kryteria wykluczenia różniły się nieznacznie pomiędzy powyższymi badaniami, a dokładną charakterystykę kryteriów włączenia i wykluczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

W badaniu *Nohynek 2016* włączano do badania wszystkie dzieci urodzone w Finlandii w 2013 roku. Kryteriami wykluczenia z badania były niekompletne dane dotyczące statusu szczepienia oraz brak wpisu w bazie danych dotyczących narodzin.

W badaniu *Ohmit 2016* włączano do badania całe gospodarstwa domowe składające się z ≥ 4 osób, w tym ≥ 2 dzieci (< 18 lat). Zamieszkujące we włączonych gospodarstwach domowych osoby były zo-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

bowiązane zgłaszać wszystkie ostre choroby układu oddechowego badaczom, którzy decydowali, czy objawy chorobowe spełniają kryteria włączenia (których nie opisano dokładnie w publikacji). Wymaz musiał być pobrany w okresie ≤ 7 dni od początku objawów. W publikacji *Ohmit 2016* nie przedstawiono kryteriów wykluczenia z badania.

Dokładną charakterystykę kryteriów włączenia i wykluczenia we włączonych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 101. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badań *Chung 2019, Ohmit 2016, Buchan 2018, Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Nohynek 2016*.

Badanie	Kryteria włączenia
	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku 2-17 lat zgłaszające się do placówek opieki zdrowotnej z objawami ostrego zakażenia dróg oddechowych z gorączką i/lub kaszlem
<i>Chung 2019</i>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nieznany status szczepienia lub nieznany typ szczepionki szczepienie jednocześnie szczepionką IIV oraz QLAIV w obrębie jednego sezonu grypowego szczepienie w okresie <14 dni od wystąpienia objawów zakażenia dotadni wynik testu laboratoryjnego w kierunku zakażenia ≥ 2 typami wirusa grypy
<i>Ohmit 2016</i>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gospodarstwa domowe składające się z ≥ 4 osób, w tym ≥ 2 dzieci (<18 lat), które wybrały głównego świadczeniodawcę podstawowej opieki zdrowotnej z Systemu Zdrowia Uniwersytetu Michigan w Ann Arbor pisemna świadoma zgoda od wszystkich dorosłych uczestników badania oraz ustna zgoda od dzieci w wieku 7-17 lat (zebrana w czasie pierwszej wizyty w okresie od czerwca do września 2013 roku) osoby zamieszkujące we włączonych gospodarstwach domowych były zobowiązane zgłaszać wszystkie ostre choroby układu oddechowego przebiegające z ≥ 2 z następujących objawów: kaszel, gorączka lub stan podgorączkowy, wyciek z nosa, dreszcze, ból głowy, ból mięśni/ból całego ciała (ang. <i>body aches</i>) i/lub ból gardła, a osoby z objawami spełniającymi kryteria włączenia miały pobrane wymazy w kierunku infekcji wirusem grypy okres od początku objawów do pobrania wymazu ≤ 7 dni <p><u>W publikacji nie przedstawiono kryteriów wykluczenia z badania</u></p>
<i>Buchan 2018</i>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku 2-17 lat, które zgłosiły się do placówek opieki zdrowotnej (szpital, oddział ratunkowy, gabinet lekarski), od których pobrano próbkę w celu potwierdzenia zakażenia wirusem grypy zachorowanie w sezonie grypowym: 11 listopad 2012 do 1 czerwca 2013; 24 listopad 2013 do 19 kwietnia 2014; 5 października 2014 do 2 maja 2015; 13 grudzień 2015 do 30 kwietnia 2016 <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pobranie próbki >3 dni od przyjęcia do szpitala (w celu eliminacji zakażeń szpitalnych) ponownie pobrana próbka od tego samego dziecka w czasie jednego sezonu grypowego (włączano pierwszą próbkę dodatnią w kierunku zakażenia grypą lub pierwszą próbkę z wynikiem w kierunku zakażenia grypą w danym sezonie grypowym, jeśli wszystkie próbki były ujemne) brak kompletnych danych dotyczących szczepienia (np. brak danych dotyczących typu zastosowanej szczepionki) brak kompletnego szczepienia (dzieci <9 roku życia, dla których był to pierwszy sezon szczepień, a otrzymały tylko jedną dawkę szczepionki lub dwie dawki w odstępie <28 dni między dawkami)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Kryteria włączenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ okres między szczepieniem, a pobraniem próbki <14 dni ▪ szczepienie w okresie <14 dni od wystąpienia objawów zakażenia
Pebody 2015	<p>W sezonie 2014-2015 na terenie Wielkiej Brytanii zaproponowano szczepienie szczepionką QLAIV przeciwko grypie dzieciom w wieku od 2 do 4 lat, a także dzieciom z 1 i 2 klasy szkolnej. W Irlandii Płn., Szkocji oraz w niektórych pilotażowych rejonach Anglii i Walii szczepionkę QLAIV zaproponowano także starszym dzieciom w wieku szkolnym. Dzieciom z klinicznych grup ryzyka od 6 mies. do 18 r.ż., zaproponowano szczepienie QLAIV, jeśli nie miały przeciwwskazań. W przypadku przeciwwskazań do szczepienia QLAIV proponowano szczepionkę czterowalentną inaktywowaną (QIV).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci którzy zgłosili się do placówek opieki zdrowotnej z objawami grypopodobnymi (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) raportowanymi w okresie <14 dni od szczepienia ▪ brak danych dotyczących dokładnej daty pojawienia się objawów (ILI) ▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu >7 dni ▪ brak danych dotyczących statusu szczepienia ▪ kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV
Pebody 2016	<p>W sezonie 2015-2016 na terenie Wielkiej Brytanii zaproponowano szczepienie szczepionką QLAIV przeciwko grypie dzieciom w wieku od 2 do 4 lat, a także dzieciom w 1 i 2 roku chodzenia do szkoły. W Irlandii Płn., Szkocji oraz w niektórych pilotażowych rejonach Anglii i Walii szczepionkę QLAIV zaproponowano także starszym dzieciom w wieku szkolnym. Dzieciom z klinicznych grup ryzyka w wieku od 2-17 lat zaproponowano szczepienie QLAIV, jeśli nie miały one do niego przeciwwskazań, w innym wypadku zaproponowano im szczepienie czterowalentną szczepionką inaktywowaną (QIV). Wszystkim dzieciom w wieku od 6 mies. życia do 23 mies. życia z klinicznych grup ryzyka zaproponowano szczepienie IIV. W przypadku przeciwwskazań do szczepienia QLAIV proponowano szczepionkę czterowalentną inaktywowaną (QIV).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci którzy zgłosili się do placówek opieki zdrowotnej z objawami grypopodobnymi (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) w okresie <14 dni od szczepienia ▪ brak danych dotyczących dokładnej daty pojawienia się objawów (ILI) ▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu >7 dni ▪ próbka pobrana przed 1 października 2015 ▪ brak danych dotyczących statusu szczepienia ▪ kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV
Pebody 2017	<p>W sezonie 2016-2017 na terenie Wielkiej Brytanii kontynuowano program szczepień przeciwko grypie wg założeń z lat poprzednich.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci którzy zgłosili się do placówek opieki zdrowotnej z objawami grypopodobnymi (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) <14 dni od szczepienia ▪ brak danych dotyczących dokładnej daty pojawienia się objawów (ILI) ▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu >7 dni ▪ próbka pobrana przed 1 października 2016 ▪ brak danych dotyczących statusu szczepienia ▪ kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV
Nohynek 2016	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wszystkie dzieci na stałe zamieszkujące w Finlandii urodzone w 2013 roku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niekompletne dane dotyczące statusu szczepienia • brak wpisu w bazie danych dotyczących narodzin – National Medical Birth Register (NMBR)

8.3.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniach *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017* włączano do badań zarówno dzieci jak i dorosłych. Mimo przedstawienia wyników w podgrupach wiekowo zbliżonych do tej analizowanej w niniejszym raporcie, nie przedstawiono osobnej charakterystyki populacji dla osób < 18 lat. Charakterystyka populacji pediatrycznej w niektórych aspektach (m.in. przynależności do grup podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy, czasu od wystąpienia objawów do pobrania wymazu, ekspozycji na dym tytoniowy, ogólnego stanu zdrowia, czy rodzaju stosowanej szczepionki) może się znacznie różnić od przedstawionej całościowej charakterystyki populacji, dlatego do interpretacji opublikowanych danych w kontekście populacji branej pod uwagę w niniejszej analizie należy podejść z ostrożnością.

W badaniu *Nohynek 2016* w charakterystyce populacji położono nacisk na status socjoekonomiczny oraz zawodowy matek włączanych do badania dzieci oraz na dane dotyczące okresu okołoporodowego. Tylko nieliczne czynniki (płeć, obecność chorób przewlekłych, ekspozycja na dym tytoniowy) pokrywają się z czynnikami uwzględnionymi w charakterystyce populacji w innych włączonych badaniach.

W badaniu *Chung 2019* występował niższy odsetek osób nieszczepionych niż w badaniu *Buchan 2018* (59% vs 78%). Odsetek zaszczepionych osób był najwyższy w badaniu *Chung 2019* i wynosił 38%, z czego 30% stanowiły osoby zaszczepione LAIV. W badaniu *Chung 2019* 34% włączonej populacji było w wieku 2-4 lat, a w badaniu *Buchan 2018* – 48,1% włączonej populacji. Średni wiek w badaniu *Chung 2019* i *Buchan 2018* był podobny i wynosił odpowiednio 7,4 lat i 7,0 lat. Liczba mężczyzn była nieznacznie większa niż kobiet w obu powyższych badaniach, natomiast w badaniach *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017* przeważały kobiety. W badaniu *Buchan 2018* łączny odsetek dzieci z grup podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy był znacznie wyższy niż w innych badaniach i dla całej włączonej populacji wynosił 41,3% i 66,5% w grupie szczepionych IIV. W pozostałych badaniach odsetek populacji z grup ryzyka wahał się od 12,0% w badaniu *Ohmit 2016* do 28,7% w badaniu *Pebody 2017*. Stosunek „kontrol” do „przypadków” był porównywalny we wszystkich badaniach i wynosił około 7:3.

W związku z różnicami w prezentacji danych w poszczególnych badaniach zestawienie wyników w jednej tabeli było niemożliwe, dlatego charakterystykę populacji przedstawiono osobno dla każdego badania.

8.3.2.2.1 Charakterystyka włączonej populacji w badaniu *Chung 2019*

Łącznie do badania *Chung 2019* włączono 17173 dzieci w wieku 2-17 lat z 42 stanów USA. 40% włączonej populacji pochodził z badania USFLUVE, 22% z badania LSU, 21% z badania ICICLE, 11% z badania USAFSAM oraz 6% z badania IISP. Największy odsetek włączonej populacji pochodził z sezonu grypowego 2014-2015 i wynosił 47%. Średnia wieku w populacji włączonej do badania LSU była nieznacznie niższa (6,4 lat) w porównaniu do średniej ze wszystkich badań (7,4 lat), a średnia wieku w badaniach IISP oraz USAFSAM była nieznacznie wyższa (8,0 lat). Zakażenie wirusem grypy wykazano łącznie w 1/4 próbek (n = 4244), z których w 37% (n = 1528) wykryto obecność wirusa typu A (H3N2), w 25% (n = 1082) wirusa typu A (H1N1)pdm09, a w 12% (n = 519) nieokreślony podtyp wirusa A. Wirus grypy typu B był obecny w 25% próbek, z czego w 234 próbkach wykazano obecność wirusa grypy z linii Victoria, a w 213 próbkach obecne były wirusy z linii Yamagata. Liczba zaszczepionych osób wynosiła 6558 (38%), z czego 30% stanowiły osoby zaszczepione QLAIIV (n = 1979). Pośród osób, które otrzymały IIV obserwowany wiek był niższy, występował wyższy odsetek osób z grup podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy oraz wyższy odsetek występowania astmy, niż w grupie osób szczepionych QLAIIV. Liczba próbek potwierdzających zakażenie wirusem grypy była najwyższa w sezonie 2014-2015 (27%), nieco niższa w sezonie 2015-2016 (26%) i najniższa w sezonie 2013-2014 (19%). Szczegółową charakterystykę populacji w badaniu *Chung 2019* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 102. Charakterystyka populacji we włączonych badaniach w publikacji *Chung 2019*.

Charakterystyka pacjenta	Badania						Status szczepienia				Status zakażenia wirusem grypy				
	Ogółem ²	USFLUVE ²	LSU ²	ICICLE ²	USAFSAM ²	IISP ²	Nieszczepieni ²	IIV ²	QLAIV ²	Ujemny ²	Dodatni ²	typ A (H1N1) pdm09 ²	typ A (H3N2) ²	typ A (nieokreślony) ²	typ B ²
Ogółem															
N	17173	6793	3822	3521	1935	1102	7574 (59%)	3852 (30%)	1503 (12%)	12929	4244	1082	1582	519	1061
Sezon grypowy															
2013-2014	4030 (23,5%)	1526 (22,5%)	1024 (26,8%)	897 (25,5%)	378 (19,5%)	205 (18,6%)	1804 (24%)	1020 (26%)	424 (28%)	3248 (25,1%)	782 (18,4%)	507 (46,9%)	46 (2,9%)	152 (29,3%)	77 (7,3%)
2014-2015	8060 (46,9%)	3323 (48,9%)	1892 (49,5%)	1642 (46,6%)	893 (46,1%)	310 (28,1%)	3517 (46%)	1611 (42%)	775 (52%)	5903 (45,7%)	2157 (50,8%)	3 (0,3%)	1467 (92,7%)	262 (50,5%)	425 (40,0%)
2015-2016	5083 (29,6%)	1944 (28,6%)	906 (23,7%)	982 (27,9%)	664 (34,3%)	587 (53,3%)	2253 (30%)	1221 (32%)	304 (20%)	3778 (29,2%)	1305 (30,7%)	572 (52,9%)	69 (4,4%)	105 (20,2%)	559 (52,7%)
Wiek															
średni wiek (SD)	7,4 (4,4)	7,8 (4,6)	6,4 (4,2)	7,0 (4,1)	8,0 (4,5)	8,0 (4,6)	7,6 (4,6)	6,5 (4,5)	7,0 (3,9)	7,2 (4,5)	7,9 (4,2)	7,0 (4,0)	8,4 (4,3)	6,4 (3,8)	8,6 (4,2)
2-4 lat	5846 (34,0%)	2146 (31,6%)	1655 (43,3%)	1187 (33,7%)	539 (27,9%)	319 (28,9%)	2531 (33%)	1751 (45%)	504 (34%)	4786 (37,0%)	1060 (25,0%)	338 (31,2%)	336 (21,2%)	198 (38,2%)	188 (17,7%)
5-8 lat	5182 (30,2%)	1908 (28,1%)	1167 (30,5%)	1199 (34,1%)	598 (30,9%)	310 (28,1%)	2186 (29%)	964 (25%)	531 (35%)	3681 (28,5%)	1501 (35,4%)	420 (38,8%)	530 (33,5%)	186 (35,8%)	365 (34,4%)
9-17 lat	6145 (35,8%)	2739 (40,3%)	1000 (26,2%)	1135 (32,2%)	798 (41,2%)	473 (42,9%)	2857 (38%)	1137 (30%)	468 (31%)	4462 (34,5%)	1683 (39,7%)	324 (29,9%)	716 (45,3%)	135 (26%)	508 (47,9%)
Płeć															
liczba kobiet	8339 (48,9%)	3269 (48,1%)	1849 (48,4%)	1727 (49,0%)	943 (48,7%)	551 (50,0%)	3680 (49%)	1852 (48%)	780 (52%)	6312 (48,8%)	2027 (47,8%)	516 (47,7%)	780 (49,3%)	237 (45,7%)	494 (46,6%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Charakterystyka pacjenta	Badania						Status szczepienia				Status zakażenia wirusem grypy				
	Ogółem ²	USFLUVE ²	LSU ²	ICICLE ²	USAFSAM ²	IISP ²	Nieszczepieni ²	IIV ²	QLAIV ²	Ujemny ²	Dodatni ²	typ A (H1N1) pdm09 ²	typ A (H3N2) ²	typ A (nieokreślony) ²	typ B ²
Rasa															
rasa biała (nie-latynoska)	7162 (42,3%)	4436 (65,3%)	bd.	2126 (60,4%)	bd.	600 (54,4%)	2801 (62%)	1953 (65%)	822 (73%)	5576 (43,1%)	1586 (37,4%)	457 (42,2%)	743 (47,0%)	12 (2,3%)	374 (35,2%)
rasa czarna (nie-latynoska)	1392 (8,1%)	700 (10,3%)	bd.	566 (16,1%)	bd.	126 (11,4%)	640 (14%)	315 (10%)	74 (7%)	1029 (8,0%)	363 (8,9%)	124 (11,5%)	135 (8,5%)	6 (1,2%)	98 (9,2%)
inna rasa (nie-latynoska)	1005 (5,9%)	754 (11,1%)	bd.	215 (6,1%)	bd.	36 (3,3%)	345 (8%)	315 (10%)	85 (8%)	745 (5,8%)	260 (6,1%)	65 (6,0%)	110 (7,0%)	3 (0,6%)	82 (7,7%)
latynoska, jakakolwiek rasa	1603 (9,3%)	851 (12,5%)	bd.	601 (17,1%)	bd.	151 (13,7%)	713 (16%)	425 (14%)	151 (13%)	1289 (10,0%)	314 (7,4%)	81 (7,5%)	126 (8,0%)	2 (0,4%)	105 (9,9%)
Zakażenia układu oddechowego															
gorączka	9905 (57,7%)	4061 (59,8%)	bd.	3521 (100,0%)	1496 (77,3%)	827 (75,0%)	3611 (48%)	2281 (59%)	962 (64%)	6854 (53,0%)	3051 (71,9%)	841 (77,7%)	1356 (85,7%)	24 (4,6%)	830 (78,2%)
kaszel	12 213 (71,1%)	6793 (100%)	bd.	3042 (86,4%)	1598 (82,6%)	780 (70,8%)	4719 (62%)	3049 (79%)	1141 (76%)	8909 (68,9%)	3304 (77,9%)	955 (88,3%)	1454 (91,9%)	26 (5%)	869 (81,9%)
ból gardła	8115 (47,3%)	3941 (58,0%)	bd.	2350 (66,7%)	1138 (58,8%)	686 (62,3%)	3256 (43%)	1816 (47%)	824 (55%)	5896 (45,6%)	2219 (52,3%)	561 (51,8%)	1009 (63,8%)	16 (3,1%)	633 (59,7%)
objawy grypopodobne (z ang. <i>influenza-like illness</i>) ³	9629 (56,1%)	4061 (59,8%)	bd.	3416 (97,0%)	1389 (71,8%)	763 (69,2%)	3501 (46%)	2222 (58%)	928 (62%)	6651 (51,4%)	2978 (70,2%)	816 (75,4%)	1332 (84,2%)	23 (4,4%)	807 (76,1%)
Grupa ryzyka ciężkiego przebiegu grypy⁴															
ogółem	2419 (14,1%)	1691 (24,9%)	bd.	728 (20,7%)	bd.	bd.	912 (22%)	974 (34%)	108 (10%)	1994 (15,4%)	425 (10,0%)	99 (9,1%)	214 (13,5%)	17 (3,3%)	109 (10,3%)
astma	2036	1443	bd.	593	bd.	bd.	767	816	80	1663	373	87	186	17	97

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Charakterystyka pacjenta	Badania						Status szczepienia				Status zakażenia wirusem grypy				
	Ogółem ²	USFLUVE ²	LSU ²	ICICLE ²	USAFSAM ²	IISP ²	Nieszczepieni ²	IIV ²	QLAIV ²	Ujemny ²	Dodatni ²	typ A (H1N1) pdm09 ²	typ A (H3N2) ²	typ A (nieokreślony) ²	typ B ²
	(11,9%)	(21,2%)		(16,8%)			(18%)	(29%)	(8%)	(12,9%)	(8,8%)	(8,0%)	(11,8%)	(3,3%)	(9,1%)
Region publicznej opieki zdrowotnej¹															
CT, ME, MA, NH, RI, i VT	23 (0,1%)	0	0	0	23 (1,2%)	0	7 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	10 (0,1%)	13 (0,3%)	2 (0,2%)	10 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,1%)
NJ i NY	372 (2,2%)	0	0	0	226 (11,7%)	146 (13,2%)	132 (2%)	26 (1%)	17 (1%)	175 (1,4%)	197 (4,6%)	55 (5,1%)	65 (4,1%)	1 (0,2%)	76 (7,2%)
DE, DC, MD, PA, VA, i WV	1313 (7,6%)	1237 (18,2%)	0	0	76 (3,9%)	0	570 (8%)	326 (8%)	112 (7%)	1008 (7,8%)	305 (7,2%)	110 (10,2%)	128 (8,1%)	3 (0,6%)	64 (6,0%)
AL, FL, GA, KY, MS, NC, SC, i T	1902 (11,1%)	0	0	1328 (37,7%)	353 (18,2%)	221 (20,1%)	685 (9%)	450 (12%)	248 (17%)	1383 (10,7%)	519 (12,2%)	201 (18,6%)	198 (12,5%)	1 (0,2%)	119 (11,2%)
IL, IN, MI, MN, OH, i WI	4718 (27,5%)	2890 (42,5%)	0	1132 (32,1%)	41 (2,1%)	655 (59,4%)	1800 (24%)	1349 (35%)	421 (28%)	3570 (27,6%)	1148 (27,0%)	362 (33,5%)	561 (35,5%)	13 (2,5%)	212 (20,0%)
AK, LA, NM, OK, i TX	6733 (39,2%)	1425 (21,0%)	3822 (100%)	1040 (29,5%)	446 (23,0%)	0	3624 (48%)	1225 (32%)	414 (28%)	5263 (40,7%)	1470 (34,6%)	196 (18,1%)	353 (22,3%)	496 (95,6%)	425 (40,1%)
IA, KS, MO, i NE	56 (0,3%)	0	0	0	56 (2,9%)	0	16 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	28 (0,2%)	28 (0,7%)	7 (0,6%)	13 (0,8%)	2 (0,4%)	6 (0,6%)
CO, MT, ND, SD, UT, i WY	355 (2,1%)	0	0	0	275 (14,2%)	80 (7,3%)	87 (1%)	66 (2%)	41 (3%)	194 (1,5%)	161 (3,8%)	47 (4,3%)	83 (5,2%)	0 (0%)	31 (2,9%)
AZ, CA, HI, i NV	200 (1,2%)	0	0	0	200 (10,3%)	0	48 (1%)	43 (1%)	28 (2%)	119 (0,9%)	81 (1,9%)	35 (3,2%)	31 (2,0%)	0 (0%)	15 (1,4%)
AK, ID, OR, i WA	1501 (8,7%)	1241 (18,3%)	0	21 (0,6%)	239 (12,4%)	0	605 (8%)	358 (9%)	216 (14%)	1179 (9,1%)	322 (7,6%)	67 (6,2%)	140 (8,8%)	3 (0,6%)	112 (10,6%)
Czas od początku objawów do włączenia															
0-2 dni	7599	2550	bd.	2528	1935	586	2185	1443	589	4217	1446	415	678	7	346

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Charakterystyka pacjenta	Badania						Status szczepienia					Status zakażenia wirusem grypy			
	Ogółem ²	USFLUVE ²	LSU ²	ICICLE ²	USAFSAM ²	IISP ²	Nieszczepieni ²	IIV ²	QLAIV ²	Ujemny ²	Dodatni ²	typ A (H1N1) pdm09 ²	typ A (H3N2) ²	typ A (nieokreślony) ²	typ B ²
	(44,2%)	(37,5%)		(71,8%)	(100%)	(53,2%)	(42%)	(44%)	(44%)	(32,6%)	(34,1%)	(38,4%)	(42,9%)	(1,3%)	(32,6%)
3-4 dni	3926 (22,9%)	2659 (39,1%)	bd.	993 (28,2%)	0	274 (24,9%)	2229 (43%)	1387 (42%)	562 (42%)	4178 (32,3%)	1683 (39,7%)	492 (45,5%)	693 (43,8%)	13 (2,5%)	485 (45,7%)
5-7 dni	1713 (10,0%)	1584 (23,3%)	bd.	0	0	129 (11,7%)	750 (15%)	467 (14%)	178 (13%)	1395 (10,8%)	318 (7,5%)	97 (9,0%)	140 (8,8%)	8 (1,5%)	73 (6,9%)
Linia wirusa grypy typu B															
brak linii	614 (3,6%)	3 (0,0%)	143 (3,7%)	235 (6,7%)	221(11,4%)	12 (1,1%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
B/Yamagata	213 (1,2%)	193 (2,3%)	bd.	bd.	bd.	20 (1,8%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
B/Victoria	234 (1,4%)	159 (2,8%)	bd.	bd.	bd.	75 (6,8%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

¹ AL, Alabama; AK, Alaska; AZ, Arizona; CA, California; CO, Colorado; CT, Connecticut; DC, District of Columbia; DE, Delaware; FL, Florida; GA, Georgia; HI, Hawaii; IA, Iowa; ID, Idaho; IL, Illinois; IN, Indiana; KS, Kansas; KY, Kentucky; LA, Louisiana; MA, Massachusetts; MD, Maryland; ME, Maine; MI, Michigan; MN, Minnesota; MO, Missouri; MS, Mississippi; MT, Montana; NC, North Carolina; ND, North Dakota; NE, Nebraska; NH, New Hampshire; NJ, New Jersey; NM, New Mexico; NV, Nevada; NY, New York; OH, Ohio; OK, Oklahoma; OR, Oregon; PA, Pennsylvania; RI, Rhode Island; SC, South Carolina; SD, South Dakota; TN, Tennessee; TX, Texas; UT, Utah; VA, Virginia; VT, Vermont; WA, Washington; WI, Wisconsin; WV, West Virginia; WY, Wyoming;

² procenty obliczane w kolumnach;

³ objawy grypopodobne zdefiniowano jako obecność gorączki oraz kaszlu i/lub bólu gardła;

⁴ grupa podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy została zdefiniowana jako obecność ≥ 1 rozpoznania określonego w wytycznych ACIP jako stan zwiększonego ryzyka powikłanego przebiegu grypy, odnotowanego w dokumentacji medycznej w okresie roku poprzedzającego włączenie do badania.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonej 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

8.3.2.2.2 Charakterystyka włączonej populacji w badaniu *Ohmit 2016*

łącznie do badania włączono 1049 osób w tym 618 dzieci (59%) z 232 gospodarstw domowych. Mediana liczby osób zamieszkujących w gospodarstwie domowym wynosiła 4 osoby (zakres: 4-10 osób). We wszystkich gospodarstwach domowych liczba dzieci była ≥ 2 , a w 68% gospodarstw domowych ≥ 1 dziecko znajdowało się w wieku < 9 lat. 126 osób należało do grupy podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy. 661 (63%) osób miało udokumentowane otrzymanie ≥ 1 dawki szczepionki przeciw grypie na sezon 2013-2014, a status zaszczepienia w sezonie 2013-2014 znacząco różnił się w zależności od wieku i rasy i był najwyższy w grupie wiekowej < 9 lat (71,7%) oraz u osób rasy białej i żółtej (odpowiednie 64,9% i 68,7%). Spośród zaszczepionych osób najczęściej, 559 (85%) otrzymało szczepionkę inaktywowaną przeciw grypie (IIV), a 102 (15%) osoby otrzymały szczepionkę LAIV, z czego 96% osób zaszczepionych szczepionką LAIV stanowiły dzieci w wieku 2-17 lat. Wg narodowych wytycznych dotyczących immunizacji 2017 (96%) dzieci < 9 lat można było uznać za kompletnie zaszczepione. Szczegółową charakterystykę populacji w badaniu *Ohmit 2016* przedstawiono w poniższej tabeli.

Parametr	Liczba włączonych osób, n (%)	Udokumentowane szczepienie*, n (%)	Grypa typu A (H1N1)pdm09, n (%)
Ogółem			
N	1049 (100%)	661 (63,0%)	47 (4,5%)
Wiek			
<9 lat	314 (29,9%)	225 (71,7%) ^{1,2}	22 (7,0%) ¹
9-17 lat	304 (29,0%)	191 (62,8%)	5 (1,6%)
18-49 lat	380 (36,2%)	215 (56,6%)	20 (5,3%)
≥ 50 lat	51 (4,9%)	30 (58,8%)	0 (0,0%)
Rasa			
rasa biała	823 (78,5%)	534 (64,9%) ²	34 (4,1%) ¹
rasa żółta	83 (7,9%)	57 (68,7%)	6 (7,2)
rasa czarna	61 (5,8%)	35 (57,4%)	0 (0,0%)
rasa inna/nieznana	82 (7,8%)	35 (42,7%)	7 (8,5%)
Płeć			
żeńską	529 (50,4%)	339 (64,1%)	24 (4,5%)
męską	520 (49,6%)	322 (61,9%)	23 (4,4%)
Grupa ryzyka			
tak	126 (12,0%)	88 (69,8%)	10 (7,9%) ¹

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Liczba włączonych osób, n (%)	Udokumentowane szczepienie*, n (%)	Grypa typu A (H1N1)pdm09, n (%)
nie	923 (88,0%)	573 (62,1%)	37 (4,0%)
Udokumentowane szczepienie przeciw grypie*			
tak	661 (63,0%)	–	16 (2,4%) ²
nie	388 (37,0%)	–	31 (8,0%)

* zdefiniowane jako otrzymanie co najmniej jednej dawki szczepionki przeciw grypie w sezonie 2013-2014, udokumentowane w dokumentacji medycznej lub w stanowym rejestrze uodpornienia. Osoby z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy typu A (H1N1)pdm09 uznano za zaszczepione, jeśli od szczepienia do pojawienia się objawów grypopodobnych upłynęło ≥ 14 dni;

[^] 217 z 225 (96,4%) zaszczepionych dzieci <9 r.ż. uznano za kompletnie zaszczepione;

¹ $p < 0,05$ porównując zaszczepionych i niezaszczepionych oraz osoby z potwierdzoną i niepotwierdzoną infekcją wirusem grypy;

² $p < 0,001$ porównując zaszczepionych i niezaszczepionych oraz osoby z potwierdzoną i niepotwierdzoną infekcją wirusem grypy.

8.3.2.2.3 Charakterystyka włączonej populacji w badaniu *Buchan 2018*

W publikacji *Buchan 2018* przedstawiono charakterystykę populacji łącznie dla wszystkich sezonów grypowych analizowanych w badaniu, jednak tylko w sezonie 2015-2016 spośród szczepionek żywych atenuowanych stosowano tylko szczepionkę czterowalentną (QLAIV). Łącznie do badania *Buchan 2018* włączono 10779 próbek pochodzących od 10169 dzieci i pobranych w czasie trwania 4 kolejnych sezonów grypowych. Liczba próbek pochodzących o dzieci płci męskiej była nieznacznie wyższa (53,4%). Średnia wieku wszystkich uczestników badania wyniosła 7,0 lat (SD: 4,6 lat). 505 dzieci (5%) zostało włączonych do badania w więcej niż jednym sezonie grypowym. Łączna liczba próbek potwierdzających zakażenie wirusem grypy wyniosła 3161. Łączna liczba dzieci uznanych za zaszczepione w danych sezonach grypowych wyniosła 1948, z czego LAIV otrzymało 858 dzieci (44%), a reszta otrzymała IIV. W sezonie 2015-2016, spośród szczepionek żywych atenuowanych stosowano jedynie szczepionkę czterowalentną. W sezonie 2015-2016 QLAIV otrzymało 175 (10,9%) dzieci, szczepienie IIV otrzymało 189 (11,8%) dzieci, a 1241 (77,3%) dzieci nie było zaszczepionych. Spośród kontroli w grupie dzieci, które otrzymały szczepienie IIV występował większy odsetek osób z grup ryzyka ciężkiego przebiegu grypy, niż w grupie LAIV i osób niezaszczepionych. W grupie przypadków 90,4% osób nie było zaszczepionych, a w grupie kontrolnej odsetek osób niezaszczepionych był niższy i wynosił 78,4%.

Tabela 103. Charakterystyka populacji w badaniu *Buchan 2018*.

Charakterystyka pacjenta	Status zakażenia wirusem grypy			Status szczepienia	
	kontrola	przypadek	nieszczepiony	LAIV	IIV
	Ogółem				
N	7618	3161	5974	711	933

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Charakterystyka pacjenta	Status zakażenia wirusem grypy			Status szczepienia	
	kontrola	przypadek	nieszczepiony	LAIV	IIV
Sezon grypowy					
2012-2013	1820 (23,9%)	660 (20,9%)	1457 (24,4%)	151 (21,2%)	212 (22,7%)
2013-2014	1902 (25,0%)	543 (17,2%)	1480 (24,8%)	151 (21,2%)	271 (29,1%)
2014-2015	2291 (30,0%)	788 (24,9%)	1796 (30,0%)	234 (32,9%)	261 (28,0%)
2015-2016*	1605 (21,1%)	1170 (37,0%)	1241 (20,8%)	175 (24,6%)	189 (20,3%)
Grupa wiekowa					
2-4 lat	3663 (48,1%)	1129 (35,7%)	2820 (47,2%)	374 (52,6%)	469 (50,3%)
5-8 lat	1827 (24,0%)	962 (30,4%)	1407 (23,6%)	215 (30,2%)	205 (22,0%)
9-17 lat	2128 (27,9%)	1070 (33,9%)	1747 (29,2%)	122 (17,2%)	259 (27,8%)
Płeć					
Liczba mężczyzn	4084 (53,6%)	1677 (53,1%)	3197 (53,5%)	380 (53,4%)	507 (54,3%)
Miejsce zamieszkania					
Liczba osób zamieszkałych na terenie wiejskim	1546 (20,3%)	766 (24,2%)	1303 (21,8%)	114 (16,0%)	129 (13,8%)
Kwintyl dochodów w dzielnicy zamieszkania[^]					
1	1526 (20,0%)	668 (21,1%)	1229 (20,6%)	118 (16,6%)	179 (19,2%)
2	1397 (18,3%)	568 (18,0%)	1121 (18,8%)	121 (17,0%)	155 (16,6%)
3	1255 (16,5%)	539 (17,0%)	982 (16,4%)	96 (13,5%)	177 (19,0%)
4	1528 (20,1%)	614 (19,4%)	1187 (19,9%)	160 (22,5%)	181 (19,4%)
5	1689 (22,2%)	657 (20,8%)	1272 (21,3%)	192 (27,0%)	225 (24,1%)
nieznany	223 (2,9%)	115 (3,6%)	183 (3,1%)	24 (3,4%)	16 (1,7%)
Grupa ryzyka ciężkiego przebiegu grypy					
≥1 rozpoznanie	3377 (43,8%)	1079 (34,1%)	2441 (40,8%)	286 (40,2%)	620 (66,5%)
≥1 schorzenie przewlekłe	2330 (30,6%)	646 (20,4%)	1626 (27,2%)	198 (27,9%)	506 (54,2%)
wymagane wsparcie aparatury medycznej	537 (7,1%)	99 (3,1%)	308 (5,2%)	30 (4,2%)	199 (21,3%)
cukrzyca	85 (1,1%)	30 (1,0%)	66 (1,1%)	≤5 (≤1,0%)	17 (1,8%)
astma	1541 (20,2%)	565 (17,9%)	1177 (19,7%)	134 (18,9%)	230 (24,7%)
Miesiąc pobrania wymazu w kierunku zakażenia wirusem grypy					
2 mies. przed miesiącem, na który przypadek szczyt zachorowań	754 (9,9%)	90 (2,9%)	678 (11,4%)	29 (4,1%)	47 (5,0%)
1 mies. przed miesiącem, na który przypadek szczyt zachorowań	1281 (16,8%)	648 (20,5%)	1060 (17,7%)	94 (13,2%)	127 (13,6%)
miesiącem, na który przypadek szczyt	1752 (23,0%)	1238 (39,2%)	1374 (23,0%)	166 (23,4%)	212 (22,7%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Charakterystyka pacjenta	Status zakażenia wirusem grypy			Status szczepienia	
	kontrola	przypadek	nieszczepiony	LAIV	IIV
zachorowań					
1 mies. po miesiącu, na który przypa- dał szczyt zachorowań	1520 (20,0%)	699 (22,1%)	1144 (19,2%)	174 (24,5%)	202 (21,7%)
2 mies. po miesiącu, na który przypa- dał szczyt zachorowań	1143 (15,0%)	280 (8,9%)	838 (14,0%)	138 (19,4%)	167 (17,9%)
3 mies. po miesiącu, na który przypa- dał szczyt zachorowań	722 (9,5%)	134 (4,2%)	547 (9,22%)	67 (9,4%)	108 (11,6%)
4 mies. po miesiącu, na który przypa- dał szczyt zachorowań	446 (5,9%)	72 (2,3%)	333 (5,6%)	43 (6,1%)	70 (7,5%)
Miejsce zgłoszenie się pacjenta/rozpoznanie					
szpital	2920 (38,3%)	591 (18,7%)	2221 (37,2%)	262 (36,9%)	437 (46,8%)
odział ratunkowy	2968 (39,0%)	1546 (48,9%)	2359 (39,5%)	274 (38,5%)	335 (35,9%)
gabinet lekarski	1249 (16,4%)	743 (23,5%)	1010 (16,9%)	129 (18,1%)	110 (11,8%)
bd.	481 (6,3%)	281 (8,9%)	384 (6,4%)	46 (6,5%)	51 (5,5%)
Status szczepienia					
LAIV	711 (9,3%)	147 (4,7%)	bd.	bd.	bd.
IIV	933 (12,3%)	157 (5,0%)	bd.	bd.	bd.
brak szczepienia	5974 (78,4%)	2857 (90,4%)	bd.	bd.	bd.

* dane z tego roku dotyczą tylko szczepionki QLAIV;

^ kwintyl 1 oznacza najniższy dochód, a kwintyl 5 najwyższy dochód.

8.3.2.2.4 Badanie Pebody 2015

W badaniu *Pebody 2015* 2029 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 902 osoby zostały potraktowane jako przypadki (z ang. *cases*). W grupie osób < 18 r.ż. 507 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 195 osoby potraktowano jako przypadki (z ang. *cases*), z czego najwięcej odnotowano przypadków zakażenia szczepem H3N2 (20,3%). W grupie kobiet rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa oraz odsetek kontroli był podobny do rozkładu w grupie mężczyzn. Liczba włączonych kobiet była większa, niż liczba włączonych mężczyzn (1699 vs 1219). W obrębie grup ryzyka cięższego przebiegu zaobserwowano podobny rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa oraz odsetek kontroli co w grupie osób bez czynników ryzyka. W grupie osób zaszczepionych szczepionką donosową zaobserwowano większy odsetek kontroli (80,5% vs 55%) oraz mniejszy odsetek przypadków zakażenia typem H3N2 (15,9% vs 30%) w porównaniu do grupy osób zaszczepionych domięśniowo.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 104. Charakterystyka populacji w badaniu *Pebody 2015*.

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	p
Ogółem						
N	2 029	184	60	629	31	
Wiek						
<18 lat	507 (72,3%)	33 (4,7%)	16 (2,3%)	142 (20,3%)	4 (0,6%)	
18-44 lat	770 (69,1%)	60 (5,4%)	27 (2,4%)	244 (21,9%)	16 (1,4%)	
45-64 lat	502 (66,1%)	79 (10,4%)	16 (2,1%)	157 (20,7%)	6 (0,8%)	0,062
≥65 lat	250 (71%)	12 (3,4%)	1 (0,3%)	84 (23,9%)	5 (1,4%)	
brak informacji	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	
Płeć						
żeńska	1198 (70,6%)	101 (5,9%)	34 (2%)	352 (20,7%)	14 (0,8%)	
męska	822 (67,5%)	83 (6,8%)	26 (2,1%)	271 (22,2%)	17 (1,4%)	0,077
brak informacji	9 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (40%)	0 (0%)	
Baza danych						
Irlandia Płn.	67 (55,4%)	9 (7,4%)	2 (1,7%)	28 (23,1%)	15 (12,4%)	
RCGP (Anglia)	832 (65,5%)	100 (7,9%)	40 (3,1%)	300 (23,6%)	0 (0%)	
SMN (Anglia)	235 (75,1%)	15 (4,8%)	3 (1%)	54 (17,3%)	6 (1,9%)	<0,001
Szkocja	867 (74%)	60 (5,1%)	15 (1,3%)	221 (18,9%)	10 (0,9%)	
Walia	28 (51,9%)	0 (0%)	0 (0%)	26 (48,1%)	0 (0%)	
Grupa ryzyka						
nie	1376 (68,7%)	149 (7,4%)	48 (2,4%)	416 (20,8%)	17 (0,8%)	
tak	479 (70,1%)	28 (4,1%)	6 (0,9%)	158 (23,1%)	12 (1,8%)	0,473
brak informacji	174 (71,3%)	7 (2,9%)	6 (2,5%)	55 (22,5%)	2 (0,8%)	
Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu						
0-1 dni	275 (67,1%)	22 (5,4%)	9 (2,2%)	100 (24,4%)	4 (1%)	
2-4 dni	975 (64,4%)	108 (7,1%)	34 (2,2%)	380 (25,1%)	20 (1,3%)	<0,001
5-7 dni	779 (77,4%)	54 (5,4%)	17 (1,7%)	149 (14,8%)	7 (0,7%)	
Status szczepienia						
nieszczepiony	1507 (68,5%)	151 (6,9%)	53 (2,4%)	469 (21,3%)	21 (1%)	
szczepiony (14-91 dni przed włączeniem%)	293 (73,8%)	6 (1,5%)	1 (0,3%)	93 (23,4%)	4 (1%)	0,104
szczepiony (>91 dni przed włączeniem%)	229 (68,4%)	27 (8,1%)	6 (1,8%)	67 (20%)	6 (1,8%)	

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	p
Droga podania szczepionki (w grupie <18 lat%)						
domięśniowa	11 (55%)	2 (10%)	0 (0%)	6 (30%)	1 (5%)	
donosowa	66 (80,5%)	0 (0%)	3 (3,7%)	13 (15,9%)	0 (0%)	0,022
brak danych	5 (62,5%)	1 (12,5%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	

* przedstawiono dane procentowe w taki sposób w jaki zostały przedstawione w publikacjach, odsetki sumują się do 100% w obrębie wierszy, a nie kolumn.

8.3.2.2.5 Badanie Pebody 2016

W badaniu *Pebody 2016* 2686 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 1155 osób zostały potraktowane jako przypadki (z ang. *cases*). W grupie osób 0-4 r.ż. 273 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 112 osób potraktowano jako przypadki (z ang. *cases*), z czego najczęściej odnotowano przypadków zakażenia szczepem H1N1 (23,8%). W grupie osób 5-17 r.ż. 392 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 176 osoby potraktowano jako przypadki (z ang. *cases*), z czego najczęściej odnotowano przypadków zakażenia szczepem B (16,3%). W grupie kobiet rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa był podobny do rozkładu w grupie mężczyzn, a odsetek kontroli był wyższy w grupie kobiet (72,4% vs 66,4%). Liczba włączonych kobiet była wyższa, niż liczba włączonych mężczyzn (2248 vs 1576). W obrębie grup ryzyka cięższego przebiegu zaobserwowano znacznie większy odsetek kontroli (79,7% vs 66,5%) oraz mniejszy odsetek zakażeń typem H1N1 (13,8% vs 22,5%), niż w grupie bez czynników ryzyka. W grupie osób < 18 r.ż., które nie były zaszczepione odsetek kontroli był najniższy w porównaniu do szczepienia szczepionką domięśniową lub donosową (65,5% vs 84,2% vs 77,4%). W grupie osób zaszczepionych szczepionką donosową zaobserwowano najniższy odsetek zachorowań na grypę typu B (3,5%), ale najwyższy odsetek zachorowań na grypę typu A (H1N1) (19,1%).

Tabela 105. Charakterystyka populacji w badaniu *Pebody 2016*.

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	Ogółem	p
Wiek							
0-4 lat	273 (71,3%)	19 (5%)	91 (23,8%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	383	<0,0001
5-17 lat	392 (69,3%)	92 (16,3%)	78 (13,8%)	5 (0,9%)	1 (0,2%)	566	

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	Ogółem	p
18-44 lat	1022 (65,9%)	170 (11,0%)	348 (22,4%)	7 (0,5%)	5 (0,3%)	1 551	
45-64 lat	636 (70%)	47 (5,2%)	211 (23,2%)	7 (0,8%)	7 (0,8%)	908	
≥65 lat	346 (84,6%)	19 (4,6%)	39 (9,5%)	4 (1%)	1 (0,2%)	409	
brak informacji	17 (70,8%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	24	
Płeć							
żeńska	1 627 (72,4%)	188 (8,4%)	417 (18,5%)	12 (0,5%)	8 (0,4%)	2 248	
męska	1 046 (66,4%)	162 (10,3%)	350 (22,2%)	12 (0,8%)	7 (0,4%)	1 576	<0,0001
brak informacji	13 (76,5%)	1 (5,9%)	3 (17,6%)	0 (0%)	0 (0%)	17	
Baza danych							
Irlandia Płn.	76 (49%)	22 (14,2%)	51 (323,9%)	0 (0%)	6 (3,9%)	155	
RCGP (Anglia)	1148 (64%)	179 (10%)	449 (25%)	19 (1,1%)	0 (0%)	1 793	
SMN (Anglia)	138 (67%)	12 (5,8%)	50 (24,3%)	1 (0,5%)	5 (2,4%)	206	<0,0001
Szkocja	1242 (81,8%)	101 (6,6%)	172 (11,3%)	3 (0,2%)	4 (0,3%)	1,519	
Walia	82 (48,8%)	37 (22%)	48 (28,6%)	1 (0,6%)	0 (0%)	168	
Grupa ryzyka							
nie	1794 (66,5%)	276 (10,2%)	607 (22,5%)	14 (0,5%)	9 (0,3%)	2 697	
tak	817 (79,7%)	53 (5,2%)	141 (13,8%)	9 (0,9%)	6 (0,6%)	1 025	<0,0001
brak informacji	75 (63%)	22 (18,5%)	22 (18,5%)	1 (0,8%)	0 (0%)	119	
Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu							
0-1 dni	292 (67,6%)	41 (9,5%)	95 (22,0%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)	432	
2-4 dni	1351 (66,1%)	216 (10,6%)	463 (22,6%)	14 (0,7%)	5 (0,2%)	2 045	<0,0001
5-7 dni	1043 (76,5%)	94 (6,9%)	212 (15,5%)	8 (0,6%)	8 (0,6%)	1 364	
Status szczepienia							
nieszczepiony	1959 (66,4%)	308 (10,4%)	658 (22,3%)	15 (0,5%)	13 (0,4%)	2 949	
szczepiony (14-91 dni przed włączeniem)	377 (89,8%)	6 (1,4%)	33 (7,9%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	420	<0,0001
szczepiony (>91 dni przed włączeniem)	350 (74,2%)	37 (7,8%)	79 (16,7%)	6 (1,3%)	1 (0,2%)	472	
Droga podania szczepionki (w grupie <18 lat)							
brak szczepienia	402 (65,5%)	94 (15,5%)	112 (18,2%)	6 (1%)	1 (0,2%)	614	
domięśniowa	16 (84,2%)	3 (15,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	19	0,01
donosowa	89 (77,4%)	4 (3,5%)	22 (19,1%)	0 (0%)	0 (0%)	115	

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	Ogółem	p
brak danych	12 (70,6%)	1 (5,9%)	4 (23,5%)	0 (0%)	0 (0%)	17	

* przedstawiono dane procentowe w taki sposób w jaki zostały przedstawione w publikacjach, odsetki sumują się do 100% w obrębie wierszy, a nie kolumn.

8.3.2.2.6 Badanie Pebody 2017

W badaniu *Pebody 2017* 2 222 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 659 osoby zostały potraktowane jako przypadki (z ang. *cases*). W grupie 2-11 r.ż. 313 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 52 osoby potraktowano jako przypadki (z ang. *cases*), z czego najwięcej odnotowano przypadków zakażenia szczepem H3N2 (13,9%). W grupie kobiet rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa był podobny do rozkładu w grupie mężczyzn, a odsetek kontroli był wyższy w grupie kobiet (72,4% vs 66,4%). Liczba włączonych kobiet była większa, niż liczba włączonych mężczyzn (1 732 vs 1 141). W obrębie grup ryzyka cięższego przebiegu zaobserwowano podobny rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa oraz odsetek kontroli co w grupie bez czynników ryzyka. W grupie osób w wieku 2-17 lat, które nie były szczepione zaobserwowano najniższy odsetek kontroli w stosunku do osób szczepionych domięśniowo lub donosowo (75,8% vs 81,8% vs 89,4%) oraz większy odsetek zakażeń typem H3N2, niż w grupie osób szczepionych donosowo (19,6% vs 9,7%).

Tabela 106. Charakterystyka populacji w badaniu *Pebody 2017*.

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	p
Ogółem						
N	2222	70	514	5	70	–
Wiek						
<2 lat	125 (87,4%)	1 (0,7%)	15 (10,5%)	0 (0%)	2 (1,4%)	
2-11 lat	313 (83,5%)	5 (1,3%)	52 (13,9%)	1 (0,3%)	4 (1,1%)	
12-17 lat	146 (69,9%)	9 (4,3%)	50 (23,9%)	0 (0%)	4 (1,9%)	
18-44 lat	774 (76,1%)	26 (2,6%)	187 (18,4%)	1 (0,1%)	29 (2,9%)	<0,0001
45-64 lat	534 (74,3%)	17 (2,4%)	140 (19,5%)	2 (0,3%)	26 (3,6%)	
≥65 lat	313 (78,6%)	12 (3%)	67 (16,8%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	
brak informacji	17 (85%)	0 (0%)	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	p
Płeć						
żeńska	1352 (78,1%)	45 (2,6%)	293 (16,9%)	3 (0,2%)	39 (2,3%)	0,144
męska	864 (75,7%)	25 (2,2%)	219 (19,2%)	2 (0,2%)	31 (2,7%)	
brak informacji	6 (75%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
Baza danych						
Irlandia Płn.	75 (66,4%)	4 (3,5%)	30 (26,5%)	2 (1,8%)	2 (1,8%)	<0,0001
RCGP (Anglia)	720 (74,2%)	0 (0%)	250 (25,7%)	1 (0,1%)	0 (0%)	
SMN (Anglia)	107 (74,3%)	2 (1,4%)	34 (23,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	
Szkocja	1233 (81,7%)	62 (4,1%)	147 (9,7%)	1 (0,1%)	67 (4,4%)	
Walia	87 (60,8%)	2 (1,4%)	53 (37,1%)	1 (0,7%)	0 (0%)	
Grupa ryzyka						
nie	1379 (76,2%)	46 (2,5%)	335 (18,5%)	3 (0,2%)	46 (2,5%)	0,106
tak	654 (79,1%)	18 (2,2%)	136 (16,4%)	2 (0,2%)	17 (2,1%)	
brak informacji	189 (77,1%)	6 (2,4%)	43 (17,6%)	0 (0%)	7 (2,9%)	
Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu						
0-1 dni	262 (75,1%)	4 (1,1%)	76 (21,8%)	1 (0,3%)	6 (1,7%)	<0,0001
2-4 dni	1165 (74,9%)	45 (2,9%)	300 (19,3%)	2 (0,1%)	44 (2,8%)	
5-7 dni	795 (81,5%)	21 (2,2%)	138 (14,1%)	2 (0,2%)	20 (2%)	
Status szczepienia						
nieszczepiony	1642 (76,4%)	55 (2,6%)	389 (18,1%)	5 (0,2%)	57 (2,7%)	0,016
szczepiony (14-91 dni przed włączeniem)	347 (82,4%)	5 (1,2%)	61 (14,5%)	0 (0%)	8 (1,9%)	
szczepiony (>91 dni przed włączeniem)	233 (74,7%)	10 (3,2%)	64 (20,5%)	0 (0%)	5 (1,6%)	
Status szczepienia w poprzednich sezonach (w grupie 2-17 lat)						
nieszczepieni w sezonie 2016/2017 oraz 2015/2016	240 (74,5%)	10 (3,1%)	65 (20,2%)	1 (0,3%)	6 (1,9%)	<0,0001
szczepieni tylko w sezonie 2015/2016	61 (91%)	2 (2%)	4 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	
szczepieni tylko w sezonie 2016/2017	27 (75%)	1 (1%)	8 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
szczepieni w sezonie 2016/2017 oraz 2015/2016	63 (95,5%)	0 (0%)	3 (4,6%)	0 (0%)	0 (0%)	

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	p
Droga podania szczepionki (w grupie 2-17 lat)						
brak szczepienia	344 (75,8%)	13 (2,9%)	89 (19,6%)	1 (0,2%)	7 (1,5%)	bd.
domięśniowa	9 (81,8%)	0 (0%)	2 (18,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
donosowa	101 (89,4%)	1 (0,9%)	11 (9,7%)	0 (0%)	0 (0%)	
brak danych	5 (83,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	

* przedstawiono dane procentowe w taki sposób w jaki zostały przedstawione w publikacjach, odsetki sumują się do 100% w obrębie wierszy, a nie kolumn.

8.3.2.2.7 Badanie *Nohynek 2016*

Średni wiek matki w chwili porodu był porównywalny w obrębie analizowanych podgrup. Wśród dzieci zaszczepionych obserwowano większy odsetek matek nie palących tytoniu, niż u matek dzieci nie-zaszczepionych (90% vs 82,3%). Waga urodzeniowa oraz wiek ciąży były liczbowo podobne w grupie dzieci szczepionych i nie-zaszczepionych.

Tabela 107. Charakterystyka populacji w badaniu *Nohynek 2016*.

Parametr	Nieszczepieni, n (%)	Szczepieni (QLAIV), n (%)	Szczepieni (TIV), n (%)	p
Ogółem				
N	42875	8086	4297	–
Wiek matki w chwili porodu				
średni wiek (SD) [lata]	30 (5,3)	31 (5,0)	31 (5,0)	<0,001
Status socjoekonomiczny/zawód matki				
pracownik biurowy wyższego stopnia	8596 (20,0%)	2158 (26,7%)	1145 (26,6%)	<0,001
pracownik biurowy niższego stopnia	18375 (42,9%)	3329 (41,2%)	1760 (41,0%)	
pracownik fizyczny	7069 (16,5%)	934 (11,6%)	516 (12,0%)	
inne zatrudnienie	8835 (20,6%)	1665 (20,6%)	876 (20,4%)	
Stan cywilny matki				
samotna lub rozwiedziona	4202 (9,8%)	620 (7,7%)	334 (7,8%)	<0,001
konkubinat	14830 (34,6%)	2408 (29,8%)	1210 (28,2%)	
zameżna	23843 (55,6%)	5058 (62,6%)	2753 (64,1%)	
Uzależnienie od palenie tytoniu u matki				
nie	35303 (82,3%)	7284 (90,1%)	3867 (90,0%)	<0,001
rzuciła w 1 trymestrze ciąży	3232 (7,5%)	427 (5,3%)	210 (4,9%)	

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Nieszczepieni, n (%)	Szczepieni (QLAIV), n (%)	Szczepieni (TIV), n (%)	p
kontynuowała palenie po 1 trymestrze ciąży	4340 (10,1%)	375 (4,6%)	220 (5,1%)	
Waga urodzeniowa				
średnia waga urodzeniowa (SD) [g]	3514 (541,8)	3470 (579,7)	3459 (595,1)	<0,001
Wiek ciążowy przy urodzeniu				
<28 tyg.	68 (0,2%)	35 (0,4%)	30 (0,7%)	
≥28 tyg. – <37 tyg.	4173 (9,7%)	903 (11,2%)	504 (11,7%)	<0,001
≥37 tyg.	38634 (90,1%)	7148 (88,4%)	3763 (87,6%)	
Liczba rodzeństwa				
0	16156 (37,7%)	4057 (50,2%)	1830 (42,6%)	
1	15116 (35,3%)	2465 (30,5%)	1509 (35,1%)	<0,001
>1	11603 (27,1%)	1564 (19,3%)	958 (22,3%)	
Miesiąc urodzenia				
styczeń – czerwiec	22169 (51,7%)	3424 (42,3%)	1967 (45,8%)	<0,001
lipiec – grudzień	20706 (48,3%)	4662 (57,7%)	2330 (54,2%)	
Płeć				
liczba mężczyzn	21870 (51,0%)	4225 (52,3%)	2302 (53,6%)	<0,001
liczba kobiet	21005 (49,0%)	3861 (47,7%)	1995 (46,4%)	
Narodowość				
fińska	39483 (92,1%)	7682 (95,0%)	4013 (93,4%)	<0,001
nie-fińska	3392 (7,9%)	404 (5,0%)	284 (6,6%)	
Miejsce zamieszkania				
rejon miejski	29709 (69,3%)	6220 (76,9%)	3368 (78,4%)	<0,001
rejon podmiejski	7713 (18,0%)	1125 (13,9%)	517 (12,0%)	
rejon wiejski	5453 (12,7%)	741 (9,2%)	412 (9,6%)	
status szczepienia BCG				
nieszczepiony	39403 (91,9%)	7618 (94,2%)	3988 (92,8%)	<0,001
szczepiony	3472 (8,1%)	468 (5,8%)	309 (7,2%)	
Obecność chorób przewlekłych				
nie	37734 (88,0%)	7032 (87,0%)	3510 (81,7%)	<0,001
tak	5141 (12,0%)	1054 (13,0%)	787 (18,3%)	
Obecność ostrej choroby między 14, a 39 tyg. 2015 roku				
nie	39766 (92,7%)	7354 (90,9%)	3791 (88,2%)	<0,001

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Nieszczepieni, n (%)	Szczepieni (QLAIV), n (%)	Szczepieni (TIV), n (%)	p
tak	3109 (7,3%)	732 (9,1%)	506 (11,8%)	
Status zaszczepienia w poprzednich sezonach: 2013/2014 i 2014/2015				
nieszczepiony	38288 (89,3%)	3470 (42,9%)	1386 (32,3%)	<0,001
szczepiony	4587 (10,7%)	4616 (57,1%)	2 911 (67,7%)	

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

Analizowane badania były badaniami obserwacyjnymi prowadzonymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w związku z czym autorzy nie mieli żadnego wpływu na rodzaj podawanej szczepionki przeciw grypie. Dzieci otrzymywały szczepionkę, która była aktualnie rekomendowana na dany sezon grypowy w danym ośrodku. W analizowanych badaniach podawano żywą atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) lub szczepionki inaktywowane (IIV) – trój- lub czterowalentne (TIV lub QIV), jednak w większości badań wyniki podawano łącznie dla szczepionek inaktywowanych. Autorzy badań analizowali uzyskane wyniki w porównaniu do osób nie szczepionych przeciw grypie, a także pomiędzy typami szczepionek – atenuowanymi i inaktywowanymi.

Szczepionki zawierały szczepy wirusa grypy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon. Szczepionka czterowalentna zawierała dwa szczepy wirusa grypy typu A, A/H1N1 i A/H3N2, oraz dwa szczepy wirusa grypy typu B, z linii Victoria i Yamagata. Szczepionka trójwalentna, podobnie jak czterowalentna, zawierała dwa szczepy wirusa grypy typu A oraz jeden szczep wirusa grypy typu B (zgodny z zaleceniami na dany sezon). Wszelkie dostępne w badaniach informacje dotyczące podawanych szczepionek zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 108. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach *Chung 2019, Ohmit 2016, Buchan 2018, Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Nohynek 2016*.

Badanie	Interwencja	Kontrola
<i>Chung 2019</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon.	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon. Brak szczepienia
<i>Ohmit 2016</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon.	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Interwencja	Kontrola
		Brak szczepienia
<i>Buchan 2018</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon.	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon.
		Brak szczepienia
<i>Pebody 2015</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie: Szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2014-2015: <ul style="list-style-type: none"> ▪ H1N1: A/California/7/2009 ▪ H3N2: A/Texas/50/2012 ▪ z linii B: B/Massachusetts/2/2012 ▪ z linii B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2014-2015. W publikacji <i>Pebody 2015</i> nie podano informacji o walentności szczepionki inaktywowanej uwzględnionej w analizie, jednak na podstawie informacji zawartych w publikacji <i>Pebody 2017</i> wynika, że najprawdopodobniej proponowaną szczepionką inaktywowaną w grupie wiekowej <18 r.ż. była szczepionka czterowalentna (QIV)
		Brak szczepienia
<i>Pebody 2016</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie: Szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016: <ul style="list-style-type: none"> ▪ H1N1: A/California/7/2009 ▪ H3N2: nie podano w publikacji jaki szczep był stosowany w szczepionce QLAIV ▪ z linii B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ z linii B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013 	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016. W publikacji <i>Pebody 2016</i> nie podano informacji o walentności szczepionki inaktywowanej uwzględnionej w analizie, jednak na podstawie informacji zawartych w publikacji <i>Pebody 2017</i> wynika, że najprawdopodobniej proponowaną szczepionką inaktywowaną w grupie wiekowej <18 r.ż. była szczepionka czterowalentna (QIV)
		Brak szczepienia
<i>Pebody 2017</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie: Szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016: <ul style="list-style-type: none"> ▪ H1N1: w publikacji nie podano jaki szczep był stosowany w szczepionce QLAIV ▪ H3N2: A/HongKong/4801/2014 ▪ z linii B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ z linii B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013 	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2016-2017. Nie podano bezpośrednio informacji o walentności szczepionki inaktywowanej uwzględnionej w analizie, jednak na podstawie informacji zawartych w publikacji <i>Pebody 2017</i> wynika, że najprawdopodobniej proponowaną szczepionką inaktywowaną w sezonie 2016/2017 i wcześniejszych w grupie wiekowej <18 lat była szczepionka czterowalentna (QIV)
		Brak szczepienia
		Brak szczepienia
<i>Nohynek 2016</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (FlunezTetra) Szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016.	Trzywartentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016 (Vaxigrip)
		Brak szczepienia

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

8.3.4 Efektywność szczepionki QLAIV

W tabeli poniżej zebrano informacje, które uzyskano z odnalezionych badań klinicznych bez randomizacji odnośnie efektywności szczepionek QLAIV oraz IIV w sezonach grypy od 2013-2014 do 2017-2018. Przedstawiono ocenę parametru efektywności szczepienia VE (z ang. *Vaccine Effectiveness*) wyrażonego w %, który ogólnie definiowano jako $100 \times (1 - \text{dopasowane OR})$, gdzie OR oznaczało iloraz szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzoną infekcją wirusem grypy do szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzonym brakiem infekcji wirusem grypy. W niektórych badaniach parametr ten wyznaczano w inny sposób, co w każdym przypadku zaznaczono odpowiednim komentarzem w tabeli.

W badaniach oceniano efektywność zarówno ogółem, jak również wobec poszczególnych szczepów wirusa. Wyniki przedstawiono dla populacji dzieci (< 18 lat, w większości badań 2-17 lat), a tam gdzie takie dane były dostępne, przedstawiano dodatkowo wynik w populacji zbliżonej do wnioskowanej (2-5 lat). W badaniach autorzy prezentowali wyniki modelowania statystycznego wspomnianego parametru VE z dopasowaniem względem określonych czynników wyjściowych – gdy dane takie były dostępne, przedstawiano również wyniki bez dopasowania.

Tabela 109. Efektywność szczepionki QLAIV w poszczególnych sezonach grypowych na podstawie badań bez randomizacji, dane dla różnych krajów.

Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
Sezon 2013-2014					
<i>Chung 2019</i>	USA	2-17 lat	Dopasowana: Ogółem: 15 (-1; 28) A/H1N1 pdm09: 14 (-6; 30) B ogółem: 64 (8; 86)	Dopasowana: Ogółem: 63 (55; 70) A/H1N1 pdm09: 68 (57; 76) B ogółem: 56 (33; 71)	Model dopasowany względem wieku (wiek lub grupa wiekowa), czasu pojawienia się choroby (przed szczytem sezonowym, w trakcie, po) oraz sezonu grypy.
<i>Chung 2019</i>	USA	2-4 lat	Dopasowana: Ogółem: -16 (-73; 22) A/H1N1 pdm09: -22 (-106; 28)	Dopasowana: Ogółem: 71 (57; 81) A/H1N1 pdm09: 71 (49; 83)	
<i>Ohmit 2016</i>	USA	2-8 lat	Dopasowana: A/H1N1 pdm09: 82(-65; 98) Bez dopasowania: A/H1N1 pdm09: 85 (-31; 98)	Dopasowana: A/H1N1 pdm09: 65 (-3; 88) Bez dopasowania: A/H1N1 pdm09: 58 (-34; 87)	
Sezon 2014-2015					
<i>Chung 2019</i>	USA	2-17 lat	Dopasowana: Ogółem: 25 (10; 37) A/H3N2: 7 (-11; 23) B ogółem: 76 (53; 88)	Dopasowana: Ogółem: 37 (28; 44) A/H3N2: 29 (14; 42) B ogółem: 49 (32; 62)	Model dopasowany względem wieku (wiek lub grupa wiekowa), czasu pojawienia się choroby (przed szczytem sezonowym, w trakcie, po) oraz sezonu grypy.
<i>Chung 2019</i>	USA	2-4 lat	Dopasowana: Ogółem: 16 (-13; 38) A/H3N2: 12 (-27; 39) B ogółem: nie przedstawiono	Dopasowana: Ogółem: 46 (31; 58) A/H3N2: 55 (37; 67) B ogółem: 13 (-64; 54)	
<i>Pebody 2015</i>	UK	<18 lat	Dopasowana:	Dopasowana:	Dopasowanie względem

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
			A ogółem: 31,2 (-29,5; 63,4) A/H3N2:35,0 (-29,9; 67,5) B ogółem:100 (17; 100)	A ogółem: -69,4 (-409; 43,7) A/H3N2: -73,2 (-456,9; 46,2) B ogółem: -123,7 (-1 343; 65,3)	wieku, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych
<i>Pebody 2015</i>	UK	2-4 lat	Dopasowana: A ogółem: 52,5 (-54,3; 85,4) A/H3N2: 65,7 (-50,1; 92,1) B ogółem: 100,0 (-112,8; 100,0)	-	
Sezon 2015-2016					
<i>Chung 2019</i>	USA	2-17 lat	Dopasowana: Ogółem: 39 (16; 56) A/H1N1 pdm09: 18 (-31; 49) B ogółem: 54 (35; 68)	Dopasowana: Ogółem: 60 (52; 67) A/H1N1 pdm09: 66 (59; 71) B ogółem: 55 (39; 66)	Model dopasowany względem wieku (wiek lub grupa wiekowa), czasu pojawienia się choroby (przed szczytem sezonowym, w trakcie, po) oraz sezonu grypy.
<i>Chung 2019</i>	USA	2-4 lat	Dopasowana: Ogółem: 46 (-14; 75) A/H1N1 pdm09: 19 (-123; 69) B ogółem: nie przedstawiono	Dopasowana: Ogółem: 61 (45; 72) A/H1N1 pdm09: 64 (46; 76) B ogółem: 63 (35; 78)	
<i>Buchan 2018</i>	Kanada	2-17 lat	Dopasowana: Ogółem: 75 (64; 83) A/H1N1 pdm09: 65 (46; 77) B ogółem: 86 (74; 93)	Dopasowana: Ogółem: 62 (48; 73) A/H1N1 pdm09: 72 (54; 83) B ogółem: 52 (29; 68)	Analiza z dopasowaniem względem wieku, sezonu grypy, obecności scho-rzeń dodatkowych oraz miesiąca w obrębie sezonu grypy. Efektywność szczepienia definiowano przez OR określający szansę poja-wienia się grypy w grupie

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
					szczepionej do szansy pojawienia się grypy w grupie nieszczepionej.
<i>Pebody 2016</i>	UK	2-17 lat	Dopasowana: Ogółem: 57,6 (25,1; 76,0) A/H1N1 pdm09: 41,5 (-8,5; 68,5) B ogółem: 81,4 (39,7; 94,3) Bez dopasowania: Ogółem: 44,6 (11,6; 65,3) A/H1N1 pdm09: 11,3 (-47,9; 46,8) B ogółem: 81 (46,9; 93,2)	Dopasowana: Ogółem: 77,8 (7,3; 94,7) A/H1N1 pdm09: 100 (13; 100) B ogółem: 56,3 (-121,6; 91,4) Bez dopasowania: Ogółem: 64,4 (-23,4; 89,8) A/H1N1 pdm09: 100 (13; 100) B ogółem:	Dopasowanie względem wieku, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych
<i>Nohynek 2016</i>	Finlandia	24-35 miesięcy	Dopasowana: Ogółem: 50,7 (28,4; 66,1) A ogółem: 47,9 (21,6; 65,4) B ogółem: 57,2 (-0,0; 81,7) Bez dopasowania: Ogółem: 46,5 (22,7; 63,0) A ogółem: 45,4 (18,2; 63,5) B ogółem: 47,1 (-22,5; 77,1)	Dopasowana: Ogółem: 61,2 (30,7; 78,3) A ogółem: 79,5 (50,3; 91,6) B ogółem: -1,0 (-122,8; 54,2) Bez dopasowania: Ogółem: 58,2 (25,6; 76,5) A ogółem: 78,2 (47,3; 91,0) B ogółem: -14,1 (-149,3; 47,8)	Nie podano informacji odnośnie czynników dopasowania
Sezon 2016-2017					
<i>Pebody 2017</i>	UK	2-17 lat	Dopasowana: Ogółem: 65,8 (30,3; 83,2) A ogółem: 63,3 (22,0; 82,7) A/H3N2: 57 (7,7; 80,0) B ogółem: 78,6 (-86,0; 97,5)	Dopasowana: Ogółem: 43,2 (-183,5; 88,6) A ogółem: 30,9 (-260,3; 86,7) A/H3N2: 24,9 (-296,1; 85,8) B ogółem: bd.	Dopasowanie względem wieku, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

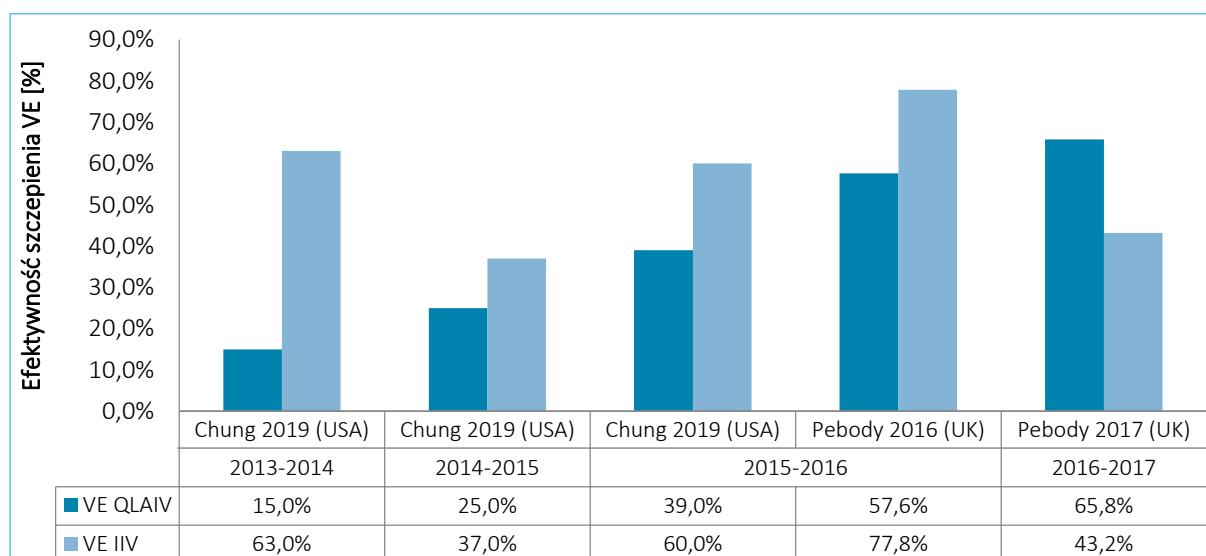
Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
			Bez dopasowania: Ogółem: 62,8 (29,8; 80,3) A ogółem: 61,4 (25,1; 80,1) A/H3N2: 57,9 (18,2; 78,3) B ogółem: 73,8 (-102,7; 96,6)	Bez dopasowania: Ogółem: 30,5 (-226,5; 88,6) A ogółem: 21,2 (-270,8; 83,3) A/H3N2: 14,1 (-304,6; 81,8) B ogółem: bd.	
Sezon 2017-2018					
<i>PHE 2018</i>	UK	2-17 lat	Dopasowana: Ogółem: 26,9 (-32,6; 59,7) A/H1N1pdm09: 90,3 (16,4; 98,9) A/H3N2: -75,5 (-289,6; 21,0) B ogółem: 60,8 (8,2; 83,3)	-	Krótką notatką odnośnie oceny efektywności szczepienia w sezonie 2017-2018, przedstawiono jedynie efektywność szczepionek QLAIIV. Dopasowanie względem wieku, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych

FluENZ Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Najważniejsze wyniki uzyskane z badań podsumowano na wykresach poniżej. Przedstawiono na nich wyniki modeli wykorzystujących parametr OR (szansa bycia zaszczepionym wśród pacjentów z grypą do szansy bycia zaszczepionym wśród pacjentów bez grypy) z dopasowaniem, prezentując dane z badań gdzie dostępne były wyniki zarówno dla grupy QLAIV, jak również IIV. Wykresy mają na celu zobrazowanie zmieniającej się efektywności szczepienia QLAIV ora IIV w kolejnych sezonach grypy, w całej populacji dzieci oraz podgrupie 2-4 lat. Dodatkowo, przedstawiono efektywność szczepienia wobec szczepu A/H1N1 pdm09, wobec którego wiadomo że szczepionka QLAIV nie była efektywna w USA, oraz wobec szczepu wirusa B, wobec którego z kolei obserwowano konsekwentnie wyższą efektywność LAIV.

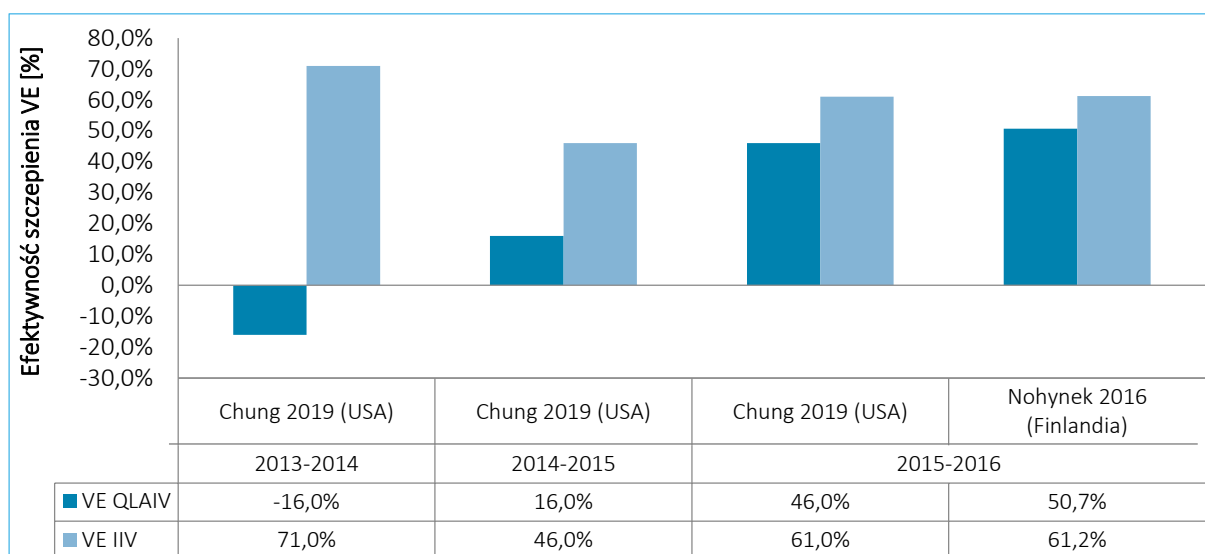
Wykres 104. Efektywność szczepienia dzieci ogółem z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja 2-17 lat.



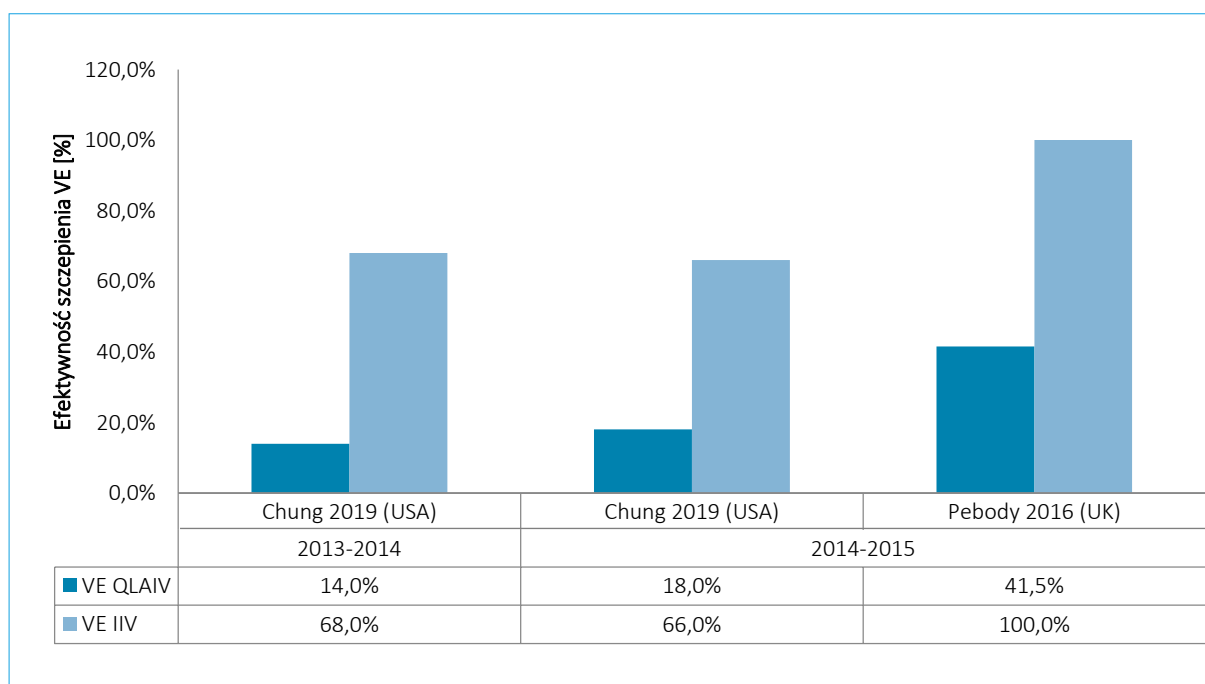
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 105. Efektywność szczepienia dzieci ogółem z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja zbliżona do wnioskowanej (2-5 lat).



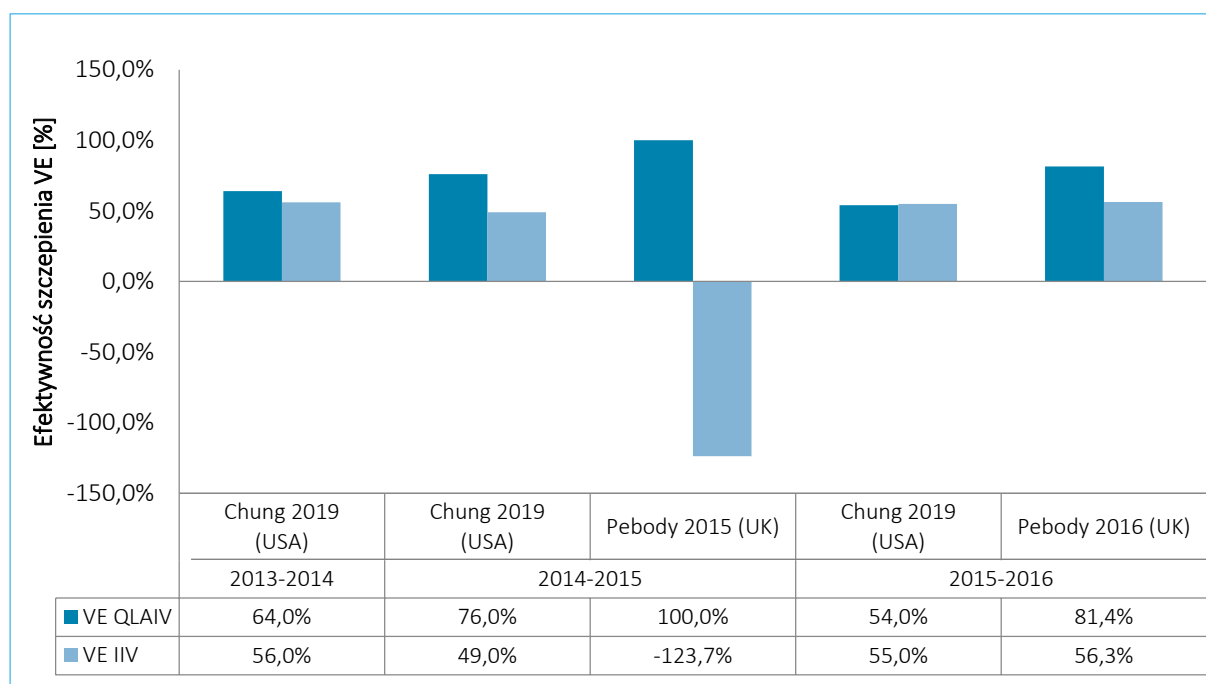
Wykres 106. Efektywność szczepienia dzieci względem szczepu wirusa A/H1N1 pdm09, z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja 2-17 lat.



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 107. Efektywność szczepienia dzieci względem szczepów wirusów linii B, z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja 2-17 lat.



Wyniki uzyskane w odnalezionych badaniach potwierdzają ogólne wnioskowane odnośnie efektywności szczepionek QLAIV, przedstawione w dokumencie *Centres for Disease Control and Prevention (Grohskopf 2018)*. Ogółem, widać niższą efektywność szczepienia QLAIV w sezonach 2013-2014 oraz 2015-2016 i największe dysproporcje w efektywności obserwowano w badaniach prowadzonych w USA – 15% (95% CI: -1%; 28%) dla QLAIV oraz 63% (95% CI: 55%; 70%) dla IIV w sezonie 2013-2014 oraz 39% (95% CI: 16%; 56%) vs 60% (95% CI: 52%; 67%).

W przypadku danych dla sezonu 2015-2016 oraz 2016-2017 z UK można odnotować zbliżoną efektywność obu typów szczepionek, odpowiednio 57,6% (95% CI: 25,1%; 76,0%) vs 77,8% (95% CI: 7,3%; 94,7%), QLAIV vs IIV, w pierwszym z wymienionych sezonów, oraz 65,8% (95% CI: 30,3%; 83,2%) vs 43,2% (95% CI: -183,5%; 88,6%) w drugim – w tym przypadku obserwowano wyższą efektywność QLAIV w porównaniu do IIV, jednak nie przedstawiono informacji odnośnie istotności obserwowanych różnic. Dane w podgrupie młodszych dzieci (populacja zbliżona do przedziału 2-5 lat) wskazywały na największe dysproporcje właśnie w tej grupie wiekowej, przy czym obserwowano je jedynie w USA – w badaniu *Nohynek 2016* prowadzonym w Finlandii wśród dzieci 24-35 miesięcy efektywność szczepionek była podobna i wyniosła 50,7% (95% CI: 28,4%; 66,1%) dla szczepionek QLAIV oraz 61,2% (95% CI: 30,7%; 78,3%) dla szczepionek IIV. Dalsze analizy wykazały, że obserwowane różnice w efektywno-

ści wynikały głównie z niskiej efektywności wobec szczepu A/H1N1 pdm09. Podobną efektywność obu szczepionek obserwowano również w Kanadzie w sezonie 2015-2016, gdzie ogółem w populacji dzieci 2-17 lat efektywność szczepienia wyniosła 75% (95% CI: 64%; 83%) w grupie QLAIV oraz 62% (95% CI: 45%; 72%). W przypadku analizy efektywności względem wirusa B, w większości przypadków obserwowano zbliżą, bądź wyższą efektywność szczepionek QLAIV wobec szczepionek IIV.

W badaniu *Chung 2019* autorzy wyznaczyli również ogólną, wzajemną efektywność szczepionek QLAIV oraz IIV w oparciu o dane z sezonów grypy od 2013-2014 do 2015-2016, wyznaczając iloraz szansy wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV do szansy wystąpienia grypy po szczepieniu IIV. Model dopasowano względem wieku, sezonu grypy, miesiąca choroby w danym sezonie oraz ośrodka badawczego. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 110. Szansa wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV vs IIV w sezonach od 2013-2014 do 2015-2016, badanie *Chung 2019*.

Oceniany szczep wirusa	QLAIV vs IIV OR (95% CI)
Dzieci 2-17 lat	
Ogółem	1,48 (1,28; 1,70)
A/H1N1 pdm09	2,66 (2,06; 3,44)
A/H3N2	1,30 (1,06; 1,58)
Szczepy B	0,72 (0,46; 1,13)
Dzieci 2-4 lat	
Ogółem	2,00 (1,50; 2,67)
A/H1N1 pdm09	3,12 (1,62; 6,01)
A/H3N2	1,99 (1,49; 2,64)
Szczepy B	0,56 (0,21; 1,53)

W populacji dzieci 2-17 lat, ogółem stwierdzono istotnie wyższą szansę pojawienia się grypy pomimo szczepienia QLAIV, w porównaniu do szczepienia IIV: OR = 1,48 (95% CI: 1,28; 1,70), a różnice te były większe w podgrupie dzieci 2-4 lat, OR = 2,00 (95% CI: 1,50; 2,67). W szczególności, największe różnice stwierdzano w szansie wystąpienia grypy wywołanej wirusem A/H1N1 pdm09 – w całej populacji dzieci była ona niemal 3-krotnie wyższa po zastosowaniu szczepionki QLAIV, OR = 2,66 (95% CI: 2,06; 3,44), efekt ten był nieco większy w podgrupie dzieci 2-4 lat, OR = 3,12 (95% CI: 1,62; 6,01) – w obu przypadkach obserwowane wyniki były znamienne statystycznie. W przypadku oceny grypy wywołanej wiru-

sem B, odnotowano liczbowo mniejszą szansę jej wystąpienia po szczepieniu QLAIV w porównaniu do szczepienia IIV, jednak obserwowane wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. Należy pamiętać jednak przy interpretacji tych wyników, że efektywność szczepionek QLAIV w sezonach opisanych w badaniu *Chung 2019* w USA była obniżona, najprawdopodobniej z powodu słabego namnażania cząsteczek wirusa w błonach śluzowych szczepionych osób.

Dla porównania, w tabeli poniżej przedstawiono analogiczną ocenę, wykonaną w Kanadzie w sezonie 2015-2016 dla dzieci w wieku 2-17 lat (badanie *Buchan 2018*).

Tabela 111. Szansa wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV vs IIV w sezonie 2015-2016, badanie *Buchan 2018*.

Oceniany szczep wirusa	QLAIV vs IIV OR (95% CI)
Dzieci 2-17 lat	
Ogółem	0,78 (0,49; 1,24)
A/H1N1	1,54 (0,82; 2,86)
A/H3N2	1,63 (1,03; 2,56)
Szczepy B	0,34 (0,17; 0,69)

W Kanadzie, w sezonie 2015-2016, obserwowano ogółem podobną (brak istotności) skuteczność obu szczepionek (QLAIV oraz IIV), przy czym wynik OR liczbowo wskazywał na mniejszą szansę wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV: OR = 0,78 (95% CI: 0,49; 1,24). Istotne statystycznie wyniki odnotowano w przypadku poszczególnych szczepów wirusa – szczepionka QLAIV była mniej efektywna w zapobieganiu grypie wywołanej wirusem A/H3N2, OR = 1,63 (95% CI: 1,03; 2,56), natomiast była istotnie bardziej efektywna w zapobieganiu grypie wywołanej przez wirusy ze szczepów B: OR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,69).

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Zestawienie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania trójwalentnej szczepionki Fluenz odnoszą się również do podawania szczepionki Fluenz Tetra, ponieważ szczepionka Fluenz Tetra (szczepionka przeciw grypie — żywa atenuowana, do nosa) ma identyczny skład jak szczepionka Fluenz. Jedyną różnicą wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz Tetra opierają się na danych uzyskanych w badaniach klinicznych dotyczących produktu Fluenz Tetra przeprowadzonych u 2 231 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, w badaniach klinicznych dotyczących produktu Fluenz przeprowadzonych u ponad 29 000 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat oraz w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz przeprowadzonych po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu u ponad 84 000 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat. Dodatkowe doświadczenie zebrano podczas stosowania szczepionki Fluenz po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz Tetra był porównywalny z profilem bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz. Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach klinicznych było przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa.

Zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób: 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 $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 112. Częstość występowania AEs po podaniu szczepionki czterowalentnej na podstawie ChPL Fluenz Tetra 2018.

Kategoria zdarzeń	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk twarzy, pokrzywka i bardzo rzadko reakcje anafilaktyczne)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: zmniejszone łaknienie
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa. Niezbyt często: krwawienie z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> Niezbyt często: wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> Często: ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: złe samopoczucie Często: gorączka

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie (MI-CP111) obserwowano zwiększoną liczbę hospitalizacji (z jakiegokolwiek przyczyny) w ciągu 180 dni po ostatniej dawce szczepienia u niemowląt i małych dzieci w wieku 6–11 miesięcy (6,1% Fluenz wobec 2,6% szczepionka przeciw grypie we wstrzyknięciu). Większość hospitalizacji była spowodowana zakażeniami w obrębie przewodu pokarmowego i dróg oddechowych, które wystąpiły po ponad 6 tygodniach od podania szczepionki. Liczba hospitalizacji nie była zwiększona u dzieci w wieku 12 miesięcy i starszych otrzymujących produkt Fluenz. W tym samym badaniu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania świszczącego oddechu w ciągu 42 dni po szczepieniu niemowląt i małych dzieci w wieku 6–23 miesięcy (5,9% Fluenz wobec 3,8% szczepionka przeciw grypie we wstrzyknięciu). Częstość występowania świszczącego oddechu nie była zwiększona u dzieci w wieku 24 miesięcy i starszych otrzymujących produkt Fluenz. Produkt Fluenz Tetra nie jest wskazany do stosowania u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy. Po wprowadzeniu produktu Fluenz do obrotu, zgłoszono również bardzo rzadkie przypadki występowania zespołu Guillaina-Barrégo i nasilenie objawów zespołu Leigha (mitochondrialnej encefalomiopatii).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania szczepionki FLU-ENZ TETRA, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2019).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) oraz *European Medicines Agency* (EMA) również nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (FDA 2019, EMA 2019).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 1284 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze szczepieniem preparatem Fluenz Tetra (dane do 28 stycznia 2018 r.). Do najczęstszych należały: zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 690; 53,7%), zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersiu (n = 541; 42,1%), zaburzenia ze strony układu nerwowego (n = 429; 33,4%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 375; 29,2%) (*EudraVigilance 2019*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 203 302 pacjentów szczepionych preparatem Fluenz Tetra. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zdarzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 126 732, 62,3%), zaburzeń układu nerwowego (n = 54 701, 26,9%) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (n = 48 529, 23,9%) (*WHO-UMC 2019*).

Data ostatniego dostępu: 28.01.2019 r.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt Fluenz Tetra, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „fluenz tetra OR Flumist Quadrivalent OR QLAIV OR Quadrivalent Live Intranasal Influenza Vaccine”.

Wyszukiwanie przeprowadzono 28.01.2019 r. i otrzymano 68 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 7 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*). Ponadto, podczas wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* uwzględniono filtr odnoszący się tylko do populacji dzieci (0 – 17 lat), a w bazie *clinicaltrialsregister.eu* filtr „under 18” oraz „trials without results”.

Ostatecznie uwzględniono 7 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria.

Tabela 113. Badania w toku oceniające preparat Fluenz Tetra.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/ planowana rekrutacja
FluSHED-2 NCT03735147	Assessment of Viral Shedding Week Following Administration of Live Attenuated Influenza Vaccine in Children (FluSHED-2)	Metodyka: prospektywne badanie jednoramienne bez zaślepienia (<i>open-label</i>), jednoośrodkowe (UK) Cel: ocena wydzielania wirusa (<i>viral shedding</i>) u dzieci po szczepieniu czterowalentną, żywą szczepionką atenuowaną (QLAIV)	Rozpoczęcie: 23 październik 2018 r. Zakończenie: marzec 2019 r. Liczba uczestników: 30 Sponsor: Imperial College London Status: w trakcie rekrutacji.
NCT03600428	Clinical Study of the Safety of Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV4) in Children With Asthma of Varying Levels of Severity	Metodyka: prospektywne, randomizowane badania kliniczne bez zaślepienia (<i>open-label</i>) przeprowadzone w układzie równoległym w trzech ośrodkach w USA Cel: ocena objawów, zaostrzeń astmy oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych po szczepieniu QLAIV vs QIV u dzieci w wieku 5-11 lat z rozpoznaniem przewlekłej astmy [^]	Rozpoczęcie: 15 październik 2018 r. Zakończenie: 20 luty 2019 r. Liczba uczestników: 300 Sponsor: Vanderbilt University Medical Center Status: w trakcie rekrutacji.
NCT03453801	The Role of CD4+ Memory Phenotype, Memory, and Effector T Cells in Vaccination	Metodyka: prospektywne badanie kliniczne IV fazy bez randomizacji i zaślepienia (<i>open-label</i>) przeprowadzone w układzie równoległym, jednoośrodkowe (California,	Rozpoczęcie: sierpień 2014 r. Zakończenie: lipiec 2019 r.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	and Infection (SLVP030)	USA) Cel: ocena odpowiedzi immunologicznej u dzieci (6 mies. – 10 lat) na szczepienie preparatem Flumist (QLAIV) vs Fluzone (QIV) – ocena miana hamowania hemaglutynacji (HAI, z ang. <i>hemagglutination inhibition</i>), ocena bezpieczeństwa	Liczba uczestników: 66 Sponsor: Stanford University Status: w trakcie rekrutacji.
NCT03104790 EudraCT: 2017-000952-24	Assessment of Viral Shedding in Children Previously in Receipt of Multiple Doses of Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) Compared to Influenza Vaccine-naïve Controls	Metodyka: jednośrodkowe (UK), nierandomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia (<i>open-label</i>) przeprowadzone w układzie równoległym Cel: ocena wydzielania wirusa (<i>viral shedding</i>) u dzieci od 6 do 13 lat szczepionych przynajmniej dwoma dawkami QLAIV vs dzieci nieszczepione	Rozpoczęcie: 30 sierpień 2017 r. Zakończenie: 30 sierpień 2018 r. Liczba uczestników: 400 Sponsor: Public Health England Status: przed rozpoczęciem rekrutacji.
NCT03088904	Genetic and Environmental Factors in the Response to Influenza Vaccination	Metodyka: jednośrodkowe (USA), prospektywne badanie randomizowane IV fazy bez zaślepienia (<i>open-label</i>), przeprowadzone w układzie równoległym Cel: ocena miana hamowania hemaglutynacji (HAI) wśród zdrowych pacjentów w wieku 12-49 lat szczepionych zarejestrowanymi, sezonowymi szczepionkami przeciwko grypie: QIV vs QLAIV	Rozpoczęcie: 3 październik 2014 r. Zakończenie: grudzień 2018 r. Liczba uczestników: 97 Sponsor: Stanford University Status: w trakcie rekrutacji.
SNIFFLE-2 EudraCT: 2014-001537-92	Safety of Nasal Influenza Immunisation in Egg Allergic Children - The SNIFFLE 2 study	Metodyka: wielośrodkowe (32) jednoramienne badanie kliniczne bez randomizacji i podwójnego zaślepienia (<i>open-label</i>), Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania donosowego szczepienia QLAIV dzieci w wieku 24 mies. do 17 r.ż. z rozpoznaną alergią IgE zależną na białka jajka kurzego*, ocena natychmiastowych (do 2 godzin) objawów alergicznych po podaniu szczepienia	Rozpoczęcie: 13 maj 2013 r. Zakończenie: 28 luty 2015 r. Liczba uczestników: 730 Sponsor: University Hospital Southampton NHS Foundation Trust Status: zakończone, nie opublikowano wyników.
EudraCT: 2013-003592-35	A phase III/IV open-label study of the immunogenicity and safety of a single dose of a Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) (Fluenz™) for each of three successive years in children naïve to, or in previous receipt of the AS03B adjuvanted H1N1 (2009) influenza vaccine (Pandemrix™).	Metodyka: wielośrodkowe (2), jednoramienne badanie bez randomizacji i podwójnego zaślepienia (<i>open-label</i>) Cel: ocena immunogenności i bezpieczeństwa pojedynczej dawki QLAIV zastosowanej u dzieci (4-8 lat) uprzednio szczepionych i nieszczepionych przeciwko grypie	Rozpoczęcie: 10 grudnia 2013 r. Zakończenie: bd. Liczba uczestników: 500 Sponsor: Public Health England Status: w toku.

^ zgodnie z zapisem w ChPL Fluenz Tetra rozpoznanie ciężkiej astmy oskrzelowej jest przeciwwskazaniem do szczepienia. W niniejszym badaniu kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem łagodnej oraz umiarkowanej do ciężkiej astmy oskrzelowej;

* zgodnie z zapisem w ChPL Fluenz Tetra przeciwwskazaniem do szczepienia preparatem Fluenz Tetra jest występowanie ciężkiej alergicznej reakcji (anafilaksji) na jajka lub białka jajka kurzego.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

12 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 10 przeglądów systematycznych, w tym 7 z metaanalizą. Przeglądy z metaanalizą oceniały głównie skuteczność szczepienia oraz bezpieczeństwo, porównując LAIV z TIV lub placebo, lub podsumowując efektywność szczepienia LAIV (LAIV/TLAIV), nie oceniano w nich immunogenności szczepienia. Podobnie, przeglądy bez metaanaliz oceniały bezpieczeństwo oraz efektywność szczepienia, bez oceny immunogenności. Wyniki tych badań wskazują, że szczepionka przeciwko grypie LAIV (przeglądy oceniały ogólnie LAIV/TLAIV, bez wyróżnienia QLAIV) charakteryzuje się istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości zachorowania na potwierdzoną w badaniach laboratoryjnych grypę w porównaniu do placebo lub braku szczepienia; w niektórych przeglądach autorzy wykazywali również istotne różnice wobec szczepionki TLAIV w zakresie tego punktu końcowego. W ocenie bezpieczeństwa stwierdzano znamienne zmniejszenie częstości świstów oddechowych w porównaniu do szczepionek inaktywowanych, oraz rzadsze występowanie zapalenia ucha środkowego i gorączki w porównaniu do braku szczepienia – w tym przypadku jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W analizie założono włączenie prób klinicznych z randomizacją, porównujących szczepionki QLAIV z TLAIV (czterowalentne żywe, atenuowane szczepionki donosowe z inaktywowanymi, trójwalentnymi szczepionkami) w zakresie oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono natomiast badań RCT bezpośrednio porównujących QLAIV z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV) lub placebo/brakiem szczepienia. Natomiast dane kliniczne uzyskane dla szczepionki TLAIV (trzywalentna żywa atenuowana – Fluenz) można odnieść do szczepionki QLAIV (Fluenz Tetra), ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa (różnią się obecnością lub brakiem jednego szczepu typu B) (*ChPL Fluenz Tetra 2018*). W związku z czym włączono do oceny badania RCT przedstawiające porównanie TLAIV ze szczepionką inaktywowaną trzywalentną (TIV) oraz z placebo/brakiem szczepienia. Dostępne były także duże badania bez randomizacji prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej prezentujące ocenę bezpieczeństwa szczepionki lub ocenę efektywności szczepionki (VE).

Zidentyfikowano łącznie 13 badań klinicznych z randomizacją, które uwzględniono następnie w analizie: 1 badanie porównujące szczepionkę QLAIV ze szczepionkami TLAIV (*Block 2012*), 9 badań porównujących szczepionki TLAIV z placebo, 3 badania porównujące szczepionki TLAIV ze szczepionkami TIV, oraz 7 publikacji prezentujących dodatkowe dane do tych badań.

Odnaleziono również 23 badania bez randomizacji, które prezentowały głównie ocenę bezpieczeństwa stosowania szczepionek QLAIV w poszczególnych sezonach grypy oraz jej efektywność w kontekście zapobiegania zachorowaniu na grypę. Badania te pozwoliły na poszerzoną ocenę efektywności i bezpieczeństwa szczepienia QLAIV wśród dzieci 2-17 lat, w tym również dzieci w zbliżonej populacji do wnioskowanej (2-5 lat).

Badania z randomizacją – QLAIV vs TLAIV

Odnaleziono jedno badanie RCT porównujące QLAIV z TLAIV – *Block 2012*. Była to wieloośrodkowa, randomizowana próba z podwójnym zaślepieniem, w której porównano donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z dotychczas stosowaną, trójwalentną formułą (TLAIV). W badaniu oceniano głównie hipotezę nie mniejszej skuteczności (podejście *non-inferiority*) szczepionki QLAIV w porównaniu do zgodnej w zakresie szczepu wirusa B szczepionki TLAIV, w zakresie odpowiedzi immunologicznej na każdy z 4 szczepów. Zdrowe osoby biorące udział w badaniu były randomizowane do 3 grup: szczepionki QLAIV (N = 1385), szczepionki TLAIV zawierającej szczep wirusa B Yamagata (TLAIV Yam, N = 464), oraz do szczepionki TLAIV zawierającej szczep wirusa B Victoria (TLAIV Vic, N = 463). Uwzględniono w nim dzieci w wieku 2-17 lat, przy czym dzieci w wieku 2-8 lat stanowiły większość (78%).

Skuteczność kliniczna

Ocena średniego miana przeciwciał

Głównym punktem końcowym w badaniu była ocena stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TLAIV do średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu QLAIV. Wykazano główny cel badania – nie mniejszą skuteczność szczepionek QLAIV w stosunku do TLAIV, gdyż w każdym porównaniu górna granica 95% przedziału ufności była niższa niż 1,5, co było warunkiem nie

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

mniej skuteczności. Wartości GMTR dla porównania TLAIV vs QLAIV wyniosły 1,07 (95% CI: 0,98; 1,16) dla antygeny H1N1, 1,04 (95% CI: 0,94; 1,14) dla antygeny H3N2, 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37) dla antygeny B Yamagata, oraz 1,05 (95% CI: 0,93; 1,18) dla antygeny B Victoria. Podobne wyniki odnotowano gdy rozpatrywano stosunek GMFR jako miarę efektywności szczepienia – również w tym przypadku żaden z przedziałów ufności nie przekroczył górnej granicy 1,5, a wyniki wyniosły odpowiednio (H1N1, H3N2, B Yamagata, B Victoria) dla poszczególnych antygenów 1,07 (95% CI: 1,01; 1,13), 0,99 (95% CI: 0,94; 1,03), 1,13 (95% CI: 1,01; 1,27) oraz 0,99 (95% CI: 0,87; 1,09).

Wyniki w podgrupie osób wyjściowo seronegatywnych były zbliżone, choć jak zaznaczają autorzy, przedziały ufności dla tej podgrupy były szersze z uwagi na małą liczebność tej podgrupy, a badanie nie zostało zaprojektowane by wykazać zakładany efekt w tej podgrupie.

W porównaniu stosunku GMT po szczepieniu TLAIV oraz QLAIV, istotne statystycznie wyniki odnotowano dla szczepu B Yamagata: 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37) wśród wszystkich pacjentów oraz 1,32 (95% CI: 1,11; 1,56) wśród pacjentów wyjściowo seronegatywnych. Wśród tych pacjentów, istotne wyniki odnotowano również dla szczepu A/H1N1: 1,16 (95% CI: 1,08; 1,24). Istotne wyniki dla szczepów A/H1N1 oraz B Yamagata odnotowano również w ocenie stosunku GMFR, zarówno dla wszystkich pacjentów, jak i osób wyjściowo seronegatywnych.

Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi

Wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, w porównaniu szczepionki QLAIV ze szczepionkami trójwartnymi, obserwowano podobne odsetki serokonwersji w zakresie zgodnych szczepów wirusa. Wyniosły one 6-8% w przypadku antygeny H1N1, oraz 4% dla antygeny H3N2.

W przypadku antygenów typu B, obserwowano wysoką serokonwersję, porównywalną dla zgodnych z ocenianym antygenem szczepionek – odsetek serokonwersji wyniósł około 44% dla oceny antygeny B Yamagata, oraz około 39% w przypadku oceny antygeny B Victoria. Szczepionki trójwartne nie dopasowane do analizowanego szczepu wirusa charakteryzowały się dużo niższą efektywnością – odsetek serokonwersji wobec szczepu B Victoria u pacjentów otrzymujących szczepionkę ze szczepem B Yamagata wyniósł 17,2%, natomiast serokonwersja względem szczepu B Yamagata po podaniu szczepionki ze szczepem B Victoria wyniosła zaledwie 14%.

Odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32

Odsetki osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne istotne różnice odnotowano dla miana przeciwciał przeciwko antygenowi B Yamagata – odsetek osób z mianem przynajmniej 32 był niższy wśród pacjentów szczepionych QLAIW w porównaniu do tych szczepionych TLAIV, 76% vs 82%, różnica -6% (95% CI: -9,2; -0,6).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów otrzymujących szczepionki cztero- i trójwalentne – 21%. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obserwowano rzadko – do 28 dnia po pierwszej dawce szczepionki odnotowano tylko 3 takie zdarzenia, 2 w grupie QLAIW oraz 1 w grupie TLAIV. W dłuższym okresie (do 180 dni) odnotowano 6 (0,4%) SAEs w grupie QLAIW oraz 5 (0,5%) w grupie TLAIV. W obu przypadkach różnice nie były znamienne statystycznie.

Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano wymioty (2,6% vs 2,2%, QLAIW vs TLAIV), a w dalszej kolejności gorączkę (1,7% vs 0,7%) oraz ból głowy (0,9% vs 0,2%). Wśród tych zdarzeń, jedynie w przypadku gorączki odnotowano istotność statystyczną różnic: RR = 2,56 (95% CI: 1,05; 6,26), NNH = 99 (95% CI: 54; 612), p = 0,0394.

Wśród dzieci w wieku 2-8 lat zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w przypadku obu szczepionek, przy czym obserwowano mniej przypadków zdarzeń niepożądanych po podaniu drugiej dawki szczepionki niż po podaniu pierwszej dawki (13% vs 20% dla QLAIW oraz 17% vs 23% dla TLAIV). Podobnie jak w całej populacji, istotnie częściej w przypadku szczepionki QLAIW obserwowano gorączkę, RR = 1,66 (95% CI: 1,02; 2,70), NNH = 50 (95% CI: 26; 467), p = 0,0398, jednak przypadki gorączki ≥ 39 stopni były rzadkie i nie różniły się istotnie między grupami. Poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowano z podobną częstością u osób otrzymujących oba rodzaje szczepionek i najczęściej obserwowano katar (31,6% vs 28,1%, QLAIW vs TLAIV), kaszel (15,2% vs 15,5%), zmniejszona aktywność (apatia, 8,5% vs 7,8%), ból głowy (8,4% vs 8,9%) oraz ból gardła (7,2% vs 6,6%).

Badania z randomizacją – TLAIV vs PBO

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których przedstawiono porównanie donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki trójwartentnej przeciw grypie (TLAIV) z placebo (w postaci soli fizjologicznej lub substancji pomocniczych szczepionki): *Belshe 1998, Bergen 2004, Bracco 2009, Breiman 2009, Forrest 2008, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*.

W pięciu włączonych badaniach analizę przeprowadzono podczas jednego sezonu grypowego (*Bergen 2004, Breiman 2009, Forrest 2008, Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*). Z kolei w czterech pozostałych podczas dwóch następujących po sobie sezonach, z tym, że w próbie *Tam 2007* pacjenci, by otrzymać szczepionkę podczas 2 sezonu byli poddawani ponownej randomizacji (re-randomizacja) – natomiast w badaniach *Belshe 1998, Bracco 2009* i *Vesikari 2006* otrzymali szczepienie lub placebo, zgodnie z przypisaniem ich do grup w sezonie pierwszym (w próbie *Bracco 2009* na skutek błędu oznaczenia szczepionek i placebo część pacjentów otrzymała interwencje inną niż przypisana podczas randomizacji).

Wszystkie badania były próbami wieloośrodkowymi. Pięć uwzględnionych prób charakteryzowało się bardzo dobrą lub dobrą jakością metodologiczną wg skali Jadad. Trzy (*Bergen 2004, Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*) oceniono jako umiarkowane, głównie z uwagi na brak lub szcążtkowe informacje na temat szczegółów randomizacji i/lub zaślepienia, a także przepływu pacjentów. Za najgorszą pod względem metodologicznym uznano próbę *Forrest 2008*, która otrzymała 2 na 5 punktów w skali Jadad.

We wszystkich włączonych próbach odnaleziono dane na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionki. W ramach analizy skuteczności dla porównania TLAIV vs PBO w niniejszym raporcie ocena immunogenności nie została wzięta pod uwagę jako analizowany punkt końcowy. W związku z powyższym dla prób *Bergen 2004, Breiman 2009, Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001* przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa. W ramach niniejszego raportu analiza bezpieczeństwa, z uwagi na rozbieżności pomiędzy włączonymi próbami była prowadzona oddzielnie dla każdego badania, a w metaanalizach uwzględniono dane dla punktów końcowych zbieżnych w badaniach oceniających TLAIV vs PBO, odpowiednio po podaniu pierwszej lub drugiej dawki szczepionki w sezonie pierwszym lub dla sezonu drugiego. Z uwagi na formę raportowania danych w publikacjach źródłowych dla żadnego z punktów

końcowych ocenianych za pomocą metaanaliz nie było możliwe uwzględnienie danych z badań *Bergen 2004* i *Zangwill 2001*.

Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV względem PBO odnaleziono w badaniach *Belshe 1998*, *Bracco 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*.

Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie

Główną metaanalizę danych wykonano dla badań, w których były dostępne informacje o VE w populacji PP, natomiast jako pierwszą analizę wrażliwości wykonano metaanalizę informacji z wszystkich prób, po pierwsze z populacji ITT, a dla których badań takie dane nie były dostępne, z uwzględnieniem informacji dla populacji PP.

Dla sezonu 1, wyniki obu wymienionych analiz sprawdzano, wykorzystując tam, gdzie to było możliwe dane z populacji dzieci w wieku ≥ 24 mies. (ponieważ dobór danych był taki sam, przedstawiono jedynie analizę wrażliwości dla populacji PP, oznaczoną jako AW1). Co więcej przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem tylko badań, w których zaprezentowano dane dla wspomnianej wyżej kategorii wiekowej (AW2).

- **sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane:**
 - populacja PP: VE = 74% (95% CI: 0,64%; 0,80%), IS;
 - populacja ITT: VE = 79% (95% CI: 66%; 87%), IS;
 - AW1: VE = 81% (95% CI: 65%; 90%), IS;
 - AW2: VE = 84% (95% CI: 68%; 92%), IS.
- **sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie:**
 - populacja PP: VE = 71% (95% CI: 56%; 81%), IS;
 - populacja ITT: VE = 77% (95% CI: 61%; 86%), IS.

Z kolei w sezonie 2 oprócz analizy głównej (w populacji PP) i pierwszej analizy wrażliwości (głównie w populacji ITT) (obie metaanalizy uwzględniały tych pacjentów, którzy w pierwszym sezonie próby *Bracco 2009* otrzymali dwie dawki szczepienia), wykonano także analizy wrażliwości z uwzględnieniem

dzieci, którzy w badaniu *Bracco 2009* w pierwszym sezonie otrzymali jedną dawkę szczepienia (oznaczone AW3 i AW4, odpowiednio dla danych z populacji PP i ITT prób).

- **sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane:**
 - populacja PP: VE = 86% (95% CI: 80%; 90%), IS;
 - populacja PP, AW3: VE = 86% (95% CI: 79%; 90%), IS;
 - populacja ITT: VE = 86% (95% CI: 80%; 91%), IS;
 - populacja ITT, AW4: VE = 82% (95% CI: 65%; 91%), IS;
 - powyższych wyników nie zmieniło także uwzględnienie z próby *Bracco 2009* dzieci w wieku 24-48 mies. – skuteczność wyliczona na podstawie wszystkich 4 dodatkowych metaanaliz wrażliwości była znamienna i wyniosła 83%;
- **sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie:**
 - populacja PP: 70% (95% CI: 35%; 86%), IS;
 - populacja PP, AW3: 70% (95% CI: 34%; 86%), IS;
 - populacja ITT: VE = 75% (95% CI: 52%; 87%), IS;
 - populacja ITT, AW4: VE = 75% (95% CI: 50%; 87%).

Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

- **ogółem, pierwszy epizod:** w 1 sezonie grypowym odnotowano istotne, zmniejszenie ryzyka wystąpienia AOM ogółem u dzieci szczepionych w porównaniu do pacjentów, którzy nie zostali zaszczepieni, VE = 20,9% (95% CI: 1,7%; 36,4%); w drugim sezonie grypowym wyniki nie były już znamienne statystycznie (*Bracco 2009*);
- **ogółem, wszystkie epizody:** biorąc pod uwagę pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy otrzymali dwie dawki w pierwszym sezonie, stwierdzono znamienne zmniejszenie ryzyka występowania AOM ogółem, VE = 14% (95% CI: 4%; 24%); w sezonie drugim różnice te nie były znamienne dla tego zestawu danych, VE = 7% (95% CI: -11%; 23%). Z kolei uwzględniając w metaanalizie dane dzieci, które otrzymały w badaniu *Bracco 2009* jedną dawkę szczepionki, zastosowanie szczepienia w sezonie drugim powodowało znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, VE = 17% (95% CI: 1%; 31%);
- **przebiegającego z gorączką, pierwszy epizod:** nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania pierwszych epizodów AOM przebiegających z gorączką między dziećmi szczepionymi,

a nieszczepionymi zarówno w sezonie 1, jak i 2, odpowiednio VE = 18% (95% CI: -13%; 41%) i VE = 23% (95% CI: -7%; 45%). Uwzględnienie w metaanalizie dzieci, które otrzymały w badaniu *Bracco 2009* jedną dawkę szczepionki, wskazuje, że zastosowanie szczepienia w sezonie drugim powodowało znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, VE = 29% (95% CI: 4%; 48%);

- **przebiegającego z gorączką, wszystkie epizody:** uwzględniając z badania *Bracco 2009* pacjentów, którzy w 1 sezonie otrzymali dwie dawki szczepienia, stwierdzono istotne różnice w ryzyku wystąpienia wszystkich epizodów AOM przebiegających z gorączką zarówno w sezonie 1, VE = 23% (95% CI: 2%; 40%); w sezonie 2 wynik metaanalizy z grupą tych pacjentów nie był znamienny, VE = 17% (95% CI: -715%; 40%), natomiast biorąc pod uwagę w metaanalizie pacjentów otrzymujących w próbie *Bracco 2009* jedną dawkę szczepienia w sezonie 1, rezultaty były istotne na korzyść dzieci szczepionych w sezonie 2, VE = 30% (95% CI: 6%; 48%);
- **związanych z grypą, pierwszy epizod:** wykazano, że u dzieci zaszczepionych (bez względu na rodzaj danych z badania *Bracco 2009* – dwie lub jedna dawka w sezonie 1 dla analizy w 2 sezonie) zarówno w sezonie 1, jak i 2, ryzyko wystąpienia AOM związanego z grypą było znacznie mniejsze niż u dzieci niezaszczepionych, odpowiednio VE = 78% (95% CI: 60%; 88%), VE = 85% (95% CI: 23%; 97%) i VE = 94% (95% CI: 67%; 99%); również uwzględnienie w obliczeniach danych z badania *Belshe 1998* (RR obliczony przez autorów raportu z liczby pacjentów ze zdarzeniem) w obu sezonach (dla drugiego zarówno z pacjentami z dwoma dawkami, jak i jedną dawką w sezonie 1 z próby *Bracco 2009*), nie zmieniło powyższego wniosku, odpowiednio VE = 89% (95% CI: 59%; 97%), VE = 91% (95% CI: 71%; 97%) i VE = 94% (95% CI: 81%; 98%);
- **związanych z grypą, wszystkie epizody:** u dzieci zaszczepionych obserwowano znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w metaanalizach dla sezonu 1, jak i 2 z uwzględnieniem pacjentów z próby *Bracco 2009*, którzy otrzymali w sezonie 1 jedną dawkę, odpowiednio VE = 78% (95% CI: 63%; 87%) i VE = 95% (95% CI: 77%; 99%); biorąc pod uwagę dane dla pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy w 1 sezonie otrzymali dwie dawki szczepienia różnice między grupami nie były istotne w 2 sezonie – VE = 88% (95% CI: -49%; 99%).

Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

W próbie *Belshe 1998* wykazano, że zarówno w 2, jak i w 1 i 2 analizowanym sezonie grypowym łącz- nie szczepienie wpływało istotnie na zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg odde- chowych związanych z grypą, odpowiednio VE = 100% (95% CI: 77%; 100%) i VE = 95%, IS. Z kolei dane z badania *Bracco 2009* wskazują, że nie ma istotnych różnic w skuteczności szczepionki w obu analizo- wanych sezonach pod kątem zmniejszania ryzyka występowania LRD ogółem.

Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych

W badaniu *Vesikari 2006* w 1 sezonie odnotowano, że u dzieci zaszczepionych mniejszy jest odsetek dni wolnych od pracy u rodziców oraz dni opuszczonej przez dzieci opieki dziennej, odpowiednio VE = 19,4% (95% CI: 10,6%; 27,3%) i 15,1% (95% CI: 8,9%; 20,9%). Ponowne szczepienie w kolejnym sezonie spowodowało zwiększenie tej skuteczności, odpowiednio VE = 47,5% (95% CI: 37,6%; 55,8%) i VE = 36,3% (95% CI: 30,2%; 41,9%). Ponadto w sezonie 2 odnotowano także istotnie zmniejszone ryzyko występowania pozostałych analizowanych punktów końcowych – liczby opiekunów z dniem wolnym od pracy, liczby dzieci z ≥ 1 wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR, liczby dzieci z ≥ 1 receptą na antybiotyki, czasu trwania leczenia antybiotykowego [dni], liczby dzieci z ≥ 1 lekiem zaży- wanym z powodu chorób grypowych („flu” illness) – w zakresie około 24-48%. Dodatkowo autorzy publikacji *Ambrose 2014* wykazali, że u dzieci szczepionych w porównaniu do pacjentów z grupy kon- trolnej zarówno w 1, jak i w sezonie 2 istotnie mniejszy był absenteizm w pracy i opiece dziennej (dla wszystkich $p < 0,001$).

Z kolei dane próby *Belshe 1998* (publikacja *Belshe 2000a*) wskazują na istotną redukcję po szczepieniu w porównaniu do dzieci niezaszczepionych wizyt u specjalisty w 1 sezonie próby (redukcja wyniosła 13%, $p = 0,04$), a w 2 sezonie opuszczania dni w szkole czy opiece dziennej (redukcja wyniosła 18%, $p = 0,01$).

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
 - wykazano istotnie statystycznie zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia kataru w grupie TLAIV vs PBO, RR = 1,12 (95% CI: 1,06; 1,18), NNH = 14 (95% CI: 10; 27), $p < 0,0001$

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- (metaanalizę wykonano z zastosowaniem modelu *random*, $p = 0,0087$ na podstawie danych z prób *Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a*);
- podanie szczepionki TLAIV vs PBO wiązało się ze znamienym zwiększeniem ryzyka wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, o 16%, $\text{RR} = 1,16$ (95% CI: 1,07; 1,26), $\text{NNH} = 33$ (95% CI: 22; 72), $p = 0,0004$ (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, $p = 0,2905$ na podstawie danych z prób *Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007* i *Vesikari 2006*);
 - w grupie TLAIV w porównaniu do grupy PBO istotnie statystycznie częściej odnotowywano obniżenie apetytu, $\text{RR} = 1,09$ (95% CI: 1,01; 1,17), $\text{NNH} = 44$ (95% CI: 24; 299), $p = 0,0236$ (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu *fixed*, $p = 0,1351$, dane z prób *Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007* i *Vesikari 2006*);
 - kaszel występował istotnie rzadziej u pacjentów z grupy TLAIV vs PBO, $\text{RR} = 0,92$ (95% CI: 0,88; 0,96), $\text{NNT} = 25$ (95% CI: 7; 52), $p = 0,0002$ (metaanaliza wykonana modelem *fixed*, $p = 0,2064$, dane z prób *Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a*);
- pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki: w grupie TLAIV vs PBO istotnie częściej występował katar, $\text{RR} = 1,05$ (95% CI: 1,01; 1,09), $\text{NNH} = 34$ (95% CI: 20; 117), $p = 0,0061$ (metaanaliza na podstawie danych z badań *Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*; model *fixed*, $p = 0,7302$);
 - drugi sezon: odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa pacjentów z próby *Belshe 1998* przedstawiono w publikacjach *Belshe 1998, Belshe 2000, Belshe 2000a, Block 2011* oraz *Piedra 2002*. W publikacji przedstawiono również wyniki oceny bezpieczeństwa łącznie z pierwszego i drugiego roku próby (ocena prowadzona z zaślepieniem) oraz z trzeciego i czwartego roku po podaniu szczepionki (ocena prowadzona bez zaślepienia), które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
 - odnotowane istotne statystycznie różnice w ryzyku względnym wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV vs PBO, $\text{RR} = 1,24$ (95% CI:

1,11; 1,37), NNH = 10 (95% CI: 7; 18), $p < 0,0001$, wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa traktowanych jako łagodne AEs, RR = 1,50 (95% CI: 1,22; 1,84), NNH = 12 (95% CI: 8; 22), $p < 0,0001$, zmniejszenia aktywności, RR = 1,33 (95% CI: 1,02; 1,74), NNH = 26 (95% CI: 14; 238), $p = 0,0283$, gorączki oraz gorączki traktowanej jako łagodne AEs, które były wyższe w grupie TLAIV niż PBO, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,03; 1,79), NNH = 26 (95% CI: 14; 188), $p = 0,0234$ i RR = 3,87 (95% CI: 1,95; 7,68), NNH = 21 (95% CI: 15; 34), $p < 0,0001$ i bólu brzucha, RR = 9,45 (95% CI: 1,27; 70,38), NNH = 63 (95% CI: 41; 140), $p = 0,0004$;

- odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odsetku osób, które wymagały podania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,42 (95% CI: 1,14; 1,77), NNH = 15 (95% CI: 10; 35), $p = 0,0008$ (według danych z publikacji *Belshe 2000a*: RR = 1,46 [95% CI: 1,16; 1,84], NNH = 15 [95% CI: 10; 34], $p = 0,0005$);
- pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: nie odnotowano istotnych różnic między grupami;
- drugi sezon: odnotowano zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa uznanych za łagodne AEs w grupie TLAIV vs PBO, RR = 1,35 (95% CI: 1,03; 1,76), NNH = 21 (95% CI: 12; 126), $p = 0,0193$.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bergen 2004*

Na podstawie obliczeń własnych nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami TLAIV vs PBO w analizowanych grupach wiekowych (do analizy wybrano jedynie dane z podgrup zbliżonych wiekowo do populacji docelowej dla Fluenz Tetra), dzieci w wieku 18-35 m.ż. oraz w wieku 1-8 lat.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Breiman 2009*

Ocena bezpieczeństwa prowadzona była na podstawie danych gromadzonych przez 11 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO (pacjenci z obu grup otrzymywali ponadto doustną szczepionkę OPV).

- po podaniu 1. dawki:
 - zdarzenia niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów z grup TLAIV i PBO, 38,3% vs 36,0%. Większość obserwowanych AEs była łagodna lub umiarkowana w nasileniu. Spośród AEs związanych z układem oddechowym najczęściej występowały infekcje

górnych dróg oddechowych oraz katar; różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W okresie po podaniu pierwszej z dawek szczepionki odnotowano, że częstość występowania zapalenia spojówek traktowanego jako zdarzenie niepożądane powiązane z leczeniem była zbliżona w grupie TLAIV oraz placebo (w obu przypadkach 0,1%);

- odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami dla częstości występowania kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa, RR = 1,12 (95% CI: 1,04; 1,20), NNH = 14 (95% CI: 9; 37), p = 0,0017;
- po podaniu 2. dawki: nie odnotowano znamienych różnic między grupami TLAIV vs PBO dla analizowanych zdarzeń niepożądanych;
- przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów w grupie TLAIV (1,8%) oraz PBO (2,5%).

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009*

W próbie *Bracco 2009* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianej szczepionki. W badaniu tym w pierwszym roku stosowano dwa rodzaje placebo: PBOs (w postaci soli fizjologicznej) lub PBOe (substancji pomocniczych szczepionki) – w niniejszym raporcie w analizach dane dla tych dwóch grup analizowano oddzielnie. Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono w publikacjach *Bracco 2009* i *Block 2011*.

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki: reakcje na szczepienie odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBOs, z wyjątkiem kaszlu, dla którego odnotowano znamienne różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia na korzyść TLAIV, RR = 0,86 (95% CI: 0,79; 0,94), NNT = 13 (95% CI: 8; 31), p = 0,0010;
- pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: obniżenie apetytu występowało znamienne częściej wśród pacjentów z grupy TLAIV vs PBOs, RR = 1,18 (95% CI: 1,02; 1,37), NNH = 27 (95% CI: 14; 276), p = 0,0303;
- pierwszy sezon ogółem:
 - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBO;

- w ciągu pierwszego roku w trakcie pierwszych 11 dni po podaniu znamiennej rzadziej w grupie TLAIV vs PBOe odnotowywano występowania nieżytu żołądka i jelit, RR = 0,22 (95% CI: 0,07; 0,65), NNT = 101 (95% CI: 51; 3358), p = 0,0434;
- ≥ 1 SAEs odnotowano u 5,0% pacjentów z grupy otrzymującej 2 dawki TLAIV, 3,8% z grupy otrzymującej 1 dawkę TLAIV oraz 4,1% pacjentów z grupy otrzymującej 1 dawkę PBOs lub dwie dawki PBOs oraz u 3,5% pacjentów z grupy otrzymującej 1 dawkę PBOe oraz 3,3% (w żadnym z analizowanych przypadków różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie);
- drugi sezon:
 - wszystkie przypadki reaktogenności oraz jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBO;
 - ≥ 1 SAEs odnotowano u 1,6% pacjentów z grupy TLAIV oraz 2,4% pacjentów z grupy PBO;
- odnotowano trzy zgony; żaden ze zgonów nie został zaklasyfikowany jako związany z ocenianym leczeniem.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu Tam 2007

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
 - jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych) występowały znamiennej częściej po podaniu TLAIV vs PBO, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,14), NNH = 16 (95% CI: 11; 31), p < 0,0001;
 - istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla gorączki z temperaturą w wysokości 37,5°C, RR = 1,25 (95% CI: 1,08; 1,45), NNH = 23 (95% CI: 14; 66), p = 0,0028; kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,19 (95% CI: 1,12; 1,27), NNH = 10 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001; zmniejszenia aktywności, RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,53), NNH = 38 (95% CI: 20; 262), p = 0,0224; obniżenia apetytu, RR = 1,23 (95% CI: 1,07; 1,41), NNH = 23 (95% CI: 14; 65), p = 0,0027 oraz konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,16 (95% CI: 1,00; 1,34), NNH = 35 (95% CI: 18; 1919), p = 0,0460;
 - podanie szczepionki TLAIV vs PBO wiązało się ze znamienym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia kaszlu, RR = 0,88 (95% CI: 0,80; 0,97), NNT = 23 (95% CI: 13; 96), p = 0,0106;

- pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla: jakichkolwiek zdarzeń klasyfikowanych jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych), RR = 1,07 (95% CI: 1,01; 1,14), NNH = 24 (95% CI: 13; 170), p = 0,0231 oraz kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,18), NNH = 24 (95% CI: 13; 257), p = 0,0306;
- pierwszy sezon ogółem: ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowywano rzadko w obu grupach, a różnice w częstości ich występowania nie były znamienne (p = 0,516). Najczęściej odnotowywano skurcz oskrzeli, zapalenie oskrzeli i nieżyt nosa;
- drugi sezon:
 - w grupie TLAIV vs PBO znamienne częściej odnotowywano jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych), RR = 1,05 (95% CI: 1,01; 1,10), NNH = 27 (95% CI: 14; 260), p = 0,0291, katar lub wydzielinę z nosa, RR = 1,12 (95% CI: 1,05; 1,19), NNH = 16 (95% CI: 10; 35), p = 0,0005 oraz konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,23 (95% CI: 1,04; 1,46), NNH = 30 (95% CI: 17; 168), p = 0,0175;
 - odnotowano jedno ciężkie zdarzenie niepożądane – jedno z dzieci było hospitalizowane z powodu zapalenia płuc;
- odnotowano jeden przypadek przerwania leczenia związanego z zdarzeniami niepożądanymi – w pierwszym roku badania u 20-miesięcznej dziewczynki 2 dni po podaniu TLAIV rozwinęła się gorączka utrzymująca się przez 3 dni, która została uznana za możliwie związaną z badaną szczepionką;
- odnotowano dwa zgony, oba w pierwszym roku jego trwania (po przyjęciu drugiej dawki PBO i pierwszej dawki TLAIV); żaden ze zgonów nie został uznany za związany z przyjmowanym leczeniem.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006*

Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę. W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawkowanie pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę TLAIV byli oceniani w ramach grupy TLAIV, natomiast w grupie PBO uwzględniano wyłącznie pacjentów otrzymujących PBO. Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006* przedstawiono w publikacjach *Vesikari 2006* oraz *Belshe 2008*.

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
 - w grupie TLAIV vs PBO odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,15), NNH = 15 (95% CI: 10; 35), p = 0,0007;
 - u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano dreszcze, 0,0% vs 16,7%, p = 0,029;
- pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie częściej obserwowano katar lub wydzielinę z nosa, 81,3% vs 74,6%, p = 0,035;
- drugi sezon: częstość występowania przypadków reaktogenności w drugim roku badania *Vesikari 2006* nie różniła się znamiennej pomiędzy grupami TLAIV i PBO;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako możliwie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane ze szczepieniem odnotowano u 9 pacjentów z grupy TLAIV oraz u 5 pacjentów z grupy PBO;
- odnotowano cztery przypadki przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi (2 w grupie TLAIV i 2 w grupie PBO).

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a*

Ocena bezpieczeństwa była prowadzona wśród wszystkich dzieci włączonych do badania, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki.

- w okresie 10 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakiegokolwiek reakcji na szczepienie. Najczęstszymi objawami występującymi w grupie TLAIV i PBO były katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oraz kaszel. Gorączka z temperaturą $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$ występowała rzadko, częściej w grupie PBO;
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych zdarzeń tego typu należały zapalenie ucha środkowego, kaszel, gorączka, katar oraz zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym;
- podczas badania wystąpiły trzy poważne zdarzenia niepożądane: u jednego z pacjentów otrzymujących PBO wystąpiło ostre zapalenie krtani, u jednego pacjenta z grupy TLAIV odmiedniczkowe zapalenie nerek, a u drugiego pacjenta z grupy TLAIV ostry nieżyt żołądka i jelit. Te trzy zdarzenia przez

badaczy uznano za niezwiązane z podawaniem szczepionek. Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania SAEs nie były znamienne;

- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości przerwania leczenia z powodu występujących zdarzeń niepożądanych.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Zangwill 2001*

W publikacji *Zangwill 2001* przedstawiono ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci odsetków pacjentów z poszczególnym zdarzeniem. Autorzy nie podali jednak liczby pacjentów z poszczególnym zdarzeniem, a dla liczebności grup uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa jedynie zakres liczby pacjentów (94-100 pacjentów), co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy własnej. W związku z tym w niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie dane oryginalne z publikacji źródłowej.

- po podaniu 1. dawki: odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV i PBO, 63-68% w grupach TLAIV vs 49% PBO ($p < 0,05$ dla porównania wszystkich grup TLAIV vs PBO) oraz bólu głowy w grupach 1-3 TLAIV vs PBO, 6-11% vs 2%, $p < 0,05$;
- po podaniu 2. dawki: odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania dreszczy w grupach 1-3 TLAIV vs PBO, 4-7% vs 0%, $p < 0,05$;
- nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z podaniem szczepionki.

TLAIV vs TIV – badania z randomizacją

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy badania oceniające porównanie donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki trójwalentnej przeciw grypie (TLAIV) z podawaną we wstrzyknięciu domięśniowym szczepionką trójwalentną inaktywowaną przeciw grypie (TIV): *Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007* oraz *Ilyushina 2015*.

Próba *Belshe 2007* była próbą z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, natomiast w badaniach *Ashkenazi 2006* oraz *Ilyushina 2015* nie wprowadzono zaślepienia. Próby te różniły się znacząco jakością ocenianą w skali Jadad (od 1 dla badania *Ilyushina 2015* do 4 dla badania *Belshe 2007*).

We wszystkich włączonych próbach odnaleziono dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki. W ramach analizy skuteczności dla porównania TLAIV vs TIV w niniejszym raporcie ocena immunogenności nie została wzięta pod uwagę jako analizowany punkt końcowy. Na podstawie danych z badań porównujących TLAIV vs TIV przeprowadzono w ramach oceny bezpieczeństwa metaanalizy dla punktów końcowych wspólnych we wszystkich włączonych próbach. W badaniu *Belshe 2007* pacjenci otrzymywali jedną lub dwie dawki szczepionki (dzieci, które nie były wcześniej szczepione), natomiast w badaniach *Ashkenazi 2006* i *Ilyushina 2015* u wszystkich pacjentów planowano podanie dwóch dawek szczepionki. Ponieważ dla badania *Belshe 2007* dane dotyczące bezpieczeństwa, które mogły zostać wykorzystane w metaanalizach pochodziły z publikacji *Belshe 2008*, gdzie informacje o zdarzeniach niepożądanych występujących po podaniu pierwszej dawki przedstawiano odrębnie dla pacjentów otrzymujących jedną lub dwie dawki szczepionki podjęto decyzję o uwzględnieniu dla wszystkich badań danych wyłącznie o AEs występujących po podaniu drugiej z dawek (określanych jako przypadki reakcji po podaniu szczepienia). Z uwagi na bardzo niską liczebność i niską jakość próby *Ilyushina 2015* w porównaniu do pozostałych badań przeprowadzono metaanalizy bez wykorzystania danych z tego badania. Oprócz tego opisano analizę bezpieczeństwa oddzielnie dla każdego badania (w ocenie bezpieczeństwa z badania *Ilyushina 2015* uwzględniono dane dla analizy bezpieczeństwa dla grupy otrzymujących po jednej lub dwie dawki TLAIV lub TIV).

Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV względem TIV odnaleziono w badaniach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie

Wszystkie szczepy dopasowane

Zarówno w populacji PP, jak i ITT odnotowano istotnie większą skuteczność TLAIV wobec TIV pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie – dla obu populacji VE = 47% (95% CI: 30%; 60%), IS.

Rezultaty te potwierdziła również analiza wrażliwości z wykorzystaniem danych dotyczących podgrup wiekowych 24-35 miesięcy oraz 36-59 miesięcy z badania *Belshe 2007* oraz dla tego badania w podgrupie wiekowej 24-59 miesięcy (publikacja *Belshe 2008*), gdzie odpowiednio skuteczność TLAIV

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

względem TIV wyniosła VE = 45% (95% CI: 19%; 63%), IS, VE = 58% (95% CI: 38%; 72%), IS i VE = 53% (95% CI: 34%; 66%), IS.

Wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

U dzieci zaszczepionych TLAIV (w obu populacjach rozpatrywanych w badaniu *Ashkenazi 2006* – PP i ITT) w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali TIV, odnotowano istotne, 55% zmniejszenie ryzyka zachorowania na grypę potwierdzoną laboratoryjnie – VE = 55% (95% CI: 46%; 62%), IS dla obu porównań. Podobna była skuteczność biorąc pod uwagę dane w populacji wiekowej 24-59 miesięcy z próby *Belshe 2007* w odniesieniu do populacji PP próby *Ashkenazi 2006*, VE = 54% (95% CI: 43%; 63%), IS.

Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

Pierwszy epizod

Metaanaliza danych z obu badań (biorąc pod uwagę szczepy dopasowane), wykazała brak istotnych różnic między szczepieniem TLAIV a TIV w ocenie zmniejszania ryzyka występowania pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 24% (95% CI: -66%; 65%). Z kolei analiza bez względu na dopasowanie szczepów z badania *Belshe 2007* wskazuje na istotne, ponad 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 50,6% (95% CI: 21,5%; 69,5%), p = 0,004.

Ponadto w publikacji *Block 2011* wykazano, że skuteczność szczepionki (na podstawie danych z badań *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*) wyrażona jako zmniejszenie ryzyka występowania AOM związanego z grypą wyniosła wśród dzieci w wieku 24-83 miesiące 61,7% (95% CI: 20,9%; 82,7%) (analiza bez względu na dopasowanie szczepów). Nieco mniejsza była uwzględniając całą populację tych badań – VE = 54,0% (95% CI: 27,0%; 71,7%).

Wszystkie epizody

Na podstawie danych z publikacji *Heikkinen 2013* nie odnotowano znamienych różnic między TLAIV a TIV w zmniejszaniu ryzyka wszystkich epizodów AOM ogółem, bez względu na dopasowanie szczepów, VE = 9,7% (95% CI: -2,1%; 20,1%) (dane połączone z obu prób).

Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych

W przypadku oceny szczepów dopasowanych nie stwierdzono istotnych różnic między TLAIV a TIV. Z kolei biorąc pod uwagę szczepy bez względu na dopasowanie, szczepienie TLAIV w porównaniu do TIV wiązało się z ponad 45% zmniejszeniem ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych związanych z grypą, VE = 45,9% (95% CI: 4,4%; 70,2%) (na podstawie badania *Belshe 2007*).

Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych

Informacje z próby *Ashkenazi 2006* wskazują, że zaszczepienie dzieci TLAVI w porównaniu do szczepienia TIV powoduje istotną redukcję niezaplanowanych wizyt lekarskich i liczby dni opuszczonych w szkole, przedszkolu czy opiece dziennej, odpowiednio VE = 8,9% (95% CI: 1,5%; 15,8%) i VE = 16,2% (10,4%; 21,6%). Dodatkowo w publikacji *Ambrose 2014* odnaleziono dane wskazujące, że u dzieci szczepionych TLAIV w porównaniu do pacjentów z grupy TIV istotnie mniejszy był absenteizm w szkole lub opiece dziennej ($p < 0,01$).

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz

- przypadki reakcji na szczepienie: po podaniu drugiej dawki szczepionki TLAIV vs TIV znamienne częściej odnotowywano występowanie kataru, RR = 1,14 (95% CI: 1,06; 1,22), NNH = 20 (95% CI: 13; 41), $p = 0,0002$ (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, $p = 0,3866$, I² = 0,0%); w przypadku żadnej z pozostałych analizowanych reakcji reaktywności nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
- SAEs: nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV vs TIV w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 1,11 (95% CI: 0,91; 1,35), $p = 0,2985$ (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, $p = 0,4899$, I² = 0,0%).

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006*

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006* odnaleziono w publikacjach *Ashkenazi 2006* i *Block 2011*.

- po podaniu 1. dawki:

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- w ciągu 11 dni od szczepienia znamienne częściej występowały jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako reakcje na szczepienie, RR = 1,04 (95% CI: 1,00; 1,08), NNH = 29 (95% CI: 16; 309), p = 0,0306 oraz katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa, RR = 1,24 (95% CI: 1,16; 1,33), NNH = 8 (95% CI: 6; 11), p < 0,0001;
- po podaniu 2. dawki:
 - w ciągu 11 dni od szczepienia znamienne częściej w grupie TLAIV vs TIV odnotowywano katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa: RR = 1,17 (95% CI: 1,07; 1,28), NNH = 14 (95% CI: 9; 30), p = 0,0005 oraz obniżenie apetytu: RR = 1,21 (95% CI: 1,02; 1,43), NNH = 25 (95% CI: 13; 201), p = 0,0257;
- odnotowano 1 przypadek AE prowadzącego do przerwania leczenia w grupie TIV po podaniu pierwszej dawki szczepionki; w opinii badaczy niezwiązane z przyjętą szczepionką;
- nie odnotowano różnic w częstości występowania pierwszego przypadku świszczącego oddechu zaklasyfikowano jako przypadek reaktogenności, jak również w prawdopodobieństwie wystąpienia zapalenia oskrzeli, skurczu oskrzeli, kaszlu, duszności, zapalenia płuc, zapalenia oskrzelików lub zakażenia dolnych dróg oddechowych zaklasyfikowanych jako AEs po każdej z dawek szczepionki;
- odnotowano 104 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych u 64 (5,8%) pacjentów z grupy TLAIV oraz 76 przypadków u 51 (4,7%) pacjentów z grupy TIV; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne;
- u dwóch (0,2%) osób z grupy TLAIV i 4 (0,4%) osób z grupy TIV odnotowano SAEs (różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie), które w ocenie badaczy były co najmniej prawdopodobnie związane z podaną szczepionką.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007*

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* odnaleziono w publikacjach *Belshe 2007*, *Belshe 2008* i *Block 2011*.

- gorączkę zdefiniowaną jako temperaturę $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ w 2 dniu po podaniu szczepionki odnotowano znamienne częściej u pacjentów otrzymujących TLAIV vs TIV, 5,4% vs 2,0%, p < 0,001;
- w ciągu 10 dni od szczepienia wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV, którzy otrzymywali wyłącznie jedną dawkę szczepionki oraz wśród pacjentów, którzy otrzymywali dwie dawki szczepionki, istotnie częściej odnotowywano katar lub zatkały nos, odpowiednio RR = 1,25 (95% CI: 1,12; 1,40),

NNH = 10 (95% CI: 7; 18), $p < 0,0001$ i RR = 1,20 (95% CI: 1,11; 1,30), NNH = 13 (95% CI: 9; 23), $p < 0,0001$ (Belshe 2008);

- w ciągu 10 dni od szczepienia wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV, którzy otrzymywali dwie dawki szczepionki, istotnie statystycznie rzadziej występował kaszel, RR = 0,88 (95% CI: 0,78; 0,98), NNH = 28 (95% CI: 15; 231), $p = 0,0261$ (Belshe 2008);
- w ciągu 10 dni od szczepienia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV i TIV (Belshe 2008);
- ostre zapalenie ucha środkowego traktowane jako AEs (zdarzenie to oceniano w okresie 28 od podania szczepionki) w pierwszym roku, dotyczyło 14,8% vs 14,4% pacjentów po podaniu pierwszej z dawek ($p = 0,772$) oraz 7,1% vs 8,6% pacjentów po podaniu drugiej z dawek ($p = 0,028$, różnice istotne statystycznie), odpowiednio w grupach TLAIV vs TIV (Block 2011);
- w ocenie autorów publikacji Belshe 2007 nie było istotnych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, z wyjątkiem dzieci wcześniej nieszczepionych po podaniu pierwszej dawki szczepienia, dla których odnotowane różnice były znamienne;
- przypadki klinicznie istotnego świszczącego oddechu odnotowano u odpowiednio 5,9% vs 3,8% pacjentów z grupy TLAIV vs TIV w wieku 6-23 miesięcy (różnice istotne statystycznie, $p = 0,002$) oraz u 2,1% vs 2,5% pacjentów w wieku 24-59 miesięcy (brak znamienych różnic pomiędzy grupami, $p = 0,38$) (Belshe 2008);
- na podstawie obliczeń własnych wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, po podaniu pierwszej dawki szczepionki w podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych w wieku:
 - 6–59 m.ż.: RR = 1,53 (95% CI: 1,07; 2,20), NNH = 127 (95% CI: 69; 771), $p = 0,0191$,
 - < 24 m.ż.: RR = 4,51 (95% CI: 3,13; 6,50), NNH = 15 (95% CI: 12; 19), $p < 0,0001$,
 - ≥ 24 m.ż.: RR = 8,49 (95% CI: 4,90; 14,71), NNH = 15 (95% CI: 12; 19), $p < 0,0001$,

oraz wcześniej szczepionych w wieku:

- < 24 m.ż.: RR = 5,71 (95% CI: 1,69; 19,25), NNH = 20 (95% CI: 12; 49), $p = 0,0012$,
- ≥ 24 m.ż.: RR = 8,14 (95% CI: 4,72; 14,05), NNH = 7 (95% CI: 6; 9), $p < 0,0001$,

a także dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej szczepionych: RR = 9,93 (95% CI: 4,88; 20,19), NNH = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$ oraz nieszczepionych: RR = 8,69 (95% CI: 4,98; 15,13), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0001$ i dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej nieszczepionych: RR = 4,49 (95% CI: 3,14; 6,42), NNH = 25 (95% CI: 21; 32), $p < 0,0001$ oraz dla drugiej dawki szczepionki we wszystkich wyróżnionych podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych:

- w wieku 6–59 m.ż.: RR = 4,12 (95% CI: 3,17; 5,35), NNH = 15 (95% CI: 13; 18), $p < 0,0001$,
 - w wieku 6–59 m.ż. ze świszczącym oddechem w wywiadzie: RR = 7,05 (95% CI: 4,26; 11,67), NNH = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$,
 - w wieku 6–59 m.ż. bez świszczącego oddechu w wywiadzie: RR = 5,07 (95% CI: 3,79; 6,78), NNH = 14 (95% CI: 12; 16), $p < 0,0001$,
 - w wieku < 24 m.ż.: RR = 6,66 (95% CI: 4,79; 9,26), NNH = 8 (95% CI: 7; 9), $p < 0,0001$,
 - w wieku ≥ 24 m.ż.: RR = 7,80 (95% CI: 5,29; 11,48), NNH = 8 (95% CI: 7; 9), $p < 0,0001$.
- w okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu, zarówno w populacji ogólnej jak i w poszczególnych podgrupach wyróżnionych z uwagi na wiek;
 - w okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki w grupie dzieci w wieku 6-11 miesięcy życia wykazano, że częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny była wyższa wśród dzieci z grupy TLAIV vs TIV, 6,1% vs. 2,6%, RR = 2,33 (95% CI: 1,36; 4,01), NNH = 29 (95% CI: 18; 75), $p = 0,0015$; dzieci z tej grupy wiekowej były istotnie częściej hospitalizowane z przyczyn oddechowych, RR = 2,75 (95% CI: 1,23; 6,12), NNH = 49 (95% CI: 28; 202), $p = 0,0097$ oraz związanych z układem pokarmowym RR = 26,96 (95% CI: 1,61; 452,62), NNH = 53 (95% CI: 34; 120), $p = 0,0004$;
 - w populacji ogólnej (dzieci w wieku 6-59 m.ż.) pacjenci z grupy TLAIV vs TIV byli istotnie częściej hospitalizowane z przyczyn z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,75 (95% CI: 1,22; 6,16), NNH = 299 (95% CI: 170; 1277), $p = 0,0105$ natomiast w wśród dzieci w wieku 12-59 m.ż. znamienne różnice pomiędzy grupami odnotowano dla częstości hospitalizacji z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,80 (95% CI: 1,01; 7,75), NNH = 389 (95% CI: 200; 7589), $p = 0,0389$ i przyczyn neurologicznych, RR = 0,27 (95% CI: 0,08; 0,98), NNH = 437 (95% CI: 228; 5112), $p = 0,0321$;
 - odnotowano znamienne zwiększone prawdopodobieństwo hospitalizacji w grupie wiekowej 6-11 miesięcy, 6,1% pacjentów z grupy TLAIV vs 2,6% pacjentów z grupy TIV, $p = 0,002$; w pozostałych

grupach wiekowych różnice nie były znamienne, odpowiednio 4,2% vs 3,2% ($p = 0,09$) wśród dzieci w wieku 6-23 miesięcy i 2,1% vs 2,5% ($p = 0,33$) wśród dzieci w wieku 24-59 miesięcy, odpowiednio (Belshe 2008);

- ciężkie zdarzenia niepożądane w obu grupach w populacji ogólnej (6-59 m.ż.) występowały ze zbliżoną częstością, odpowiednio 3,3% vs 3,1% w grupach TLAIV vs TIV; w ocenie niezależnego badacza zaślepionego na przydzielone leczenie 6 przypadków SAEs w grupie TLAIV i 5 przypadków w grupie IV uznane zostało za potencjalnie związane z badaną szczepionką;
- w trakcie badania odnotowano po 1 zgonie w każdej z grup;
- w ciągu 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki nowe rozpoznania chorób przewlekłych były nieczęste w obu grupach, ogólnie częstość występowania wyniosła 1,7% w grupie TLAIV 1,3% w grupie TIV.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu Ilyushina 2015

Zarówno po podaniu pierwszej, jak i obu dawek szczepionek nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania ocenianych przypadków reaktywności. Jak podali autorzy publikacji, obie szczepionki były dobrze tolerowane przez pacjentów.

Badania bez randomizacji oceniające bezpieczeństwo QLAIV

Ogółem, odnaleziono łącznie 7 badań bez randomizacji oceniających bezpieczeństwo szczepionki QLAIV – 4 z nich (Baxter 2017, Mallory 2018, McNaughton 2016, Stockwell 2017) przedstawiały wyniki w podgrupie dzieci zbliżonej (2-6 lat) do zakładanej w niniejszym raporcie, natomiast pozostałe 3 badania (Caspard 2018, Stockwell 2017a oraz Haber 2015) oceniały dzieci w szerszym zakresie wiekowym 2-17 lat. Badania charakteryzowały się różną metodyką, obejmując zarówno retrospektywne (Haber 2015) jak i prospektywne (pozostałe badania) próby obserwacyjne, prowadzone w sezonach grypy 2013-2014 oraz 2015-2016 (w badaniu Stockwell 2017a przedstawiało również wyniki oceny szczepionki QLAIV z sezonu 2015-2016). Badania obejmowały stosunkowo dużą liczbę osób, od 100 i 193 w próbach Mallory 2018 oraz McNaughton 2016, do kilkudziesięciu tysięcy w Baxter 2017 (11 636 dzieci otrzymujących QLAIV oraz 57 185 otrzymujących TIV i 11 605 nieszczepionych) i w większości były prowadzone w USA, poza badaniem Mallory 2018 prowadzonym w Japonii oraz badaniami McNaughton 2016 i Caspard 2018, prowadzonymi w UK.

Populacja dzieci w wieku zgodnym z założeniami

Ogółem, odnalezione badania bez randomizacji wskazywały na porównywalny profil bezpieczeństwa żywych, atenuowanych szczepionek oraz szczepionek inaktywowanych w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych (*Baxter 2017*), w tym gorączki według różnych definicji (*Stockwell 2017*). W przypadku badania *Baxter 2017*, wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych po szczepieniu QLAIV w porównaniu do szczepienia IIV, HR = 0,69 (95% CI: 0,51; 0,93) oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia świstów oddechowych, HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,92). Wykazano jednak równocześnie, że ryzyko wystąpienia świstów oddechowych było istotnie wyższe w porównaniu z osobami nieszczepionymi, HR = 1,50 (95% CI: 1,03; 2,20).

Ogółem, najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w analizowanych badaniach był zatork nosa/ciekący nos, kaszel, katar, a także zakażenia dolnych dróg oddechowych czy świsty oddechowe. Zdarzenia miały jednak w większości przypadków łagodny charakter i nie stwierdzono przypadków poważnych (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych, czy przypadków zgonu po podaniu szczepionki.

Dzieci w wieku 2-17 lat

Do raportu włączono 3 publikacje opisujące badania bez randomizacji w populacji dzieci bez ograniczenia na wiek (2-17 lat): *Caspard 2018* (badanie kohortowe z dopasowanymi pod względem cech demograficzno-klinicznych grupami kontrolnymi – inaktywowaną szczepionką przeciw grypie [IIV] i brakiem szczepienia), *Stockwell 2017a* (prospektywne badanie obserwacyjne u dzieci w wieku 2-11 lat, grupę kontrolną stanowiły szczepionki inaktywowane czterowalentne) i *Haber 2015* (porównanie versus TLAIV na podstawie rejestru VEARS [*Vaccine Adverse Event Reporting System*] w populacji dzieci w wieku 2-17 lat). Badania różniły się metodyką, natomiast celem wszystkich była wyłącznie ocena bezpieczeństwa szczepionki QLAIV. W badaniu *Caspard 2018* przedstawiono analizę częstości hospitalizacji u dzieci z grup podwyższonego ryzyka, w *Stockwell 2017a* – ocenę gorączki i objawów związanych z układem oddechowym, takich jak świszczący oddech, natomiast w *Haber 2015* wykonano ocenę bezpieczeństwa na podstawie liczby zgłaszanych AEs, które wpłynęły do rejestru VEARS.

Hospitalizacje. W badaniu *Caspard 2018* częstość hospitalizacji raportowano jako liczbę osób ze zdarzeniem w przeliczeniu na 1000 pacjento-lat. Ryzyko względne (RR) wraz z 95% przedziałem ufności (CI) obliczano za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a.

W okresie 42 dni i 6 miesięcy po podaniu szczepionki nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku hospitalizacji u osób, którym podano QLAIV wobec grupy nieszczepionej, natomiast w porównaniu do osób szczepionych szczepionką inaktywowaną wykazano istotnie mniejsze ryzyko hospitalizacji. W okresie 42 dni po dacie szczepienia ryzyko hospitalizacji ogółem w kohorcie QLAIV w porównaniu do kohorty IIV było o 58% mniejsze: RR = 0,42 (95% CI: 0,35; 0,51), a ryzyko hospitalizacji z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi było o 54% mniejsze: RR = 0,46 (95% CI: 0,35; 0,61). W dłuższym okresie obserwacji, po 6 miesiącach, różnice były mniejsze, jednak nadal silnie istotne statystycznie: RR = 0,53 (95% CI: 0,47; 0,59) dla hospitalizacji ogółem i RR = 0,59 (95% CI: 0,50; 0,70) dla hospitalizacji z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości hospitalizacji w obrębie kohorty QLAIV pomiędzy okresem zwiększonego ryzyka hospitalizacji (42 dni po podaniu szczepionki) a późniejszym okresem (dni 43-84).

Gorączka i objawy związane z układem oddechowym. W badaniu *Stockwell 2017a* gorączkę w dniach 0-2 odnotowano z częstością 2,9% (95% CI: 0,8%; 10,1%) u dzieci po podaniu QLAIV i 4,6% (95% CI: 2,3%; 8,8%) po podaniu QIV. Częstość gorączki w dniach 3-7 również nie była wysoka, wyniosła 3,6% (95% CI: 1,0%; 12,1%) vs 7,7% (95% CI: 4,6%; 12,8%) odpowiednio dla QLAIV i QIV. Kaszel raportowano u 39,2% dzieci ogółem. Ogółem, 13,7% dzieci miało przynajmniej jeden przypadek świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej, częstość takich zdarzeń była mniejsza dla osób szczepionych QLAIV w porównaniu do QIV (7,1% vs 16,1%), jednak różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,061$). Ogółem zgłoszono 52 zdarzenia świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej (27 w pierwszym sezonie, 25 w drugim sezonie). Najwięcej zdarzeń raportowano w 7 dniu (3,5%) i 14 dniu (3,9%). Zdarzenia te skutkowały wizytą w ambulatorium u 11,1% dzieci w pierwszym sezonie i 24,0% w drugim sezonie.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z rejestru VAERS (badanie *Haber 2015*). W sezonie 2013-2014 do VAERS wpłynęło łącznie 928 zgłoszeń dotyczących AEs po zastosowaniu szczepionki QLAIV, z czego 599 dotyczyło dzieci w wieku 2-17 lat. Częstość występowania ciężkich (*serious*) AEs wśród dzieci 2-17 lat była porównywalna dla szczepionki QLAIV i TLAIV (5% vs 6%).

Wśród ciężkich AEs (*serious*) nie prowadzących do zgonu po podaniu szczepionek w grupie wiekowej 2-17 lat najczęściej zgłaszano neurologiczne AEs – 12 przypadków (39%) dla QLAIV (w tym 2 przypadki

zespołu Guillain-Barré) i 21 przypadków (30%) dla TLAIV (w tym 7 przypadków zespołu Guillain-Barré). Ogółem dla QLAIV zgłoszono 6 przypadków (19%) AEs związanych z układem oddechowym i 15 przypadków (21%) dla TLAIV. W przypadku innych AEs nie związanych z zakażeniem zgłoszono 6 przypadków (19%) dla QLAIV i 17 przypadków (24%) dla TLAIV.

Badania bez randomizacji oceniające rzeczywistą efektywność QLAIV

Odnaleziono jedno badanie, *Chung 2019*, prezentujące zbiorczą ocenę efektywności szczepionek QLAIV oraz IIV w USA w sezonach do 2013-2014 do 2015-2016 oraz próbę *Ohmit 2016* prezentującą efektywność szczepienia w USA w sezonie 2013-2014, a także badania prezentujące wyniki dla sezonu 2015-2016 z Kanady (*Buchan 2018*) i Finlandii (*Nohynek 2016*) oraz badania prezentujące efektywność szczepienia w sezonach od 2014-2015 do 2017-2018 dla UK (*Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017* oraz dokument *PHE 2018*). Odnalezione badania były dużymi próbami prowadzonymi w populacji dzieci w wieku 2-17 lat, najczęściej prowadzonymi w ramach dużych sieci monitorujących sezonową efektywność szczepienia w tych krajach. Większość tych badań (z wyjątkiem próby *Ohmit 2016*) stanowiły próby kliniczno-kontrolne, o metodyce tzw. *test-negative control* (TNCC), gdzie efektywność oceniano na podstawie zidentyfikowanych przypadków grypy i wstecznej analizie szczepienia wśród osób z potwierdzoną laboratoryjnie grypą lub bez potwierdzonej grypy. Próba *Ohmit 2016* z kolei była prospektywnym badaniem kohortowym, gdzie efektywność szczepienia oceniano w ramach oceny przypadków grypy wśród szczepionych oraz nieszczepionych osób biorących udział w badaniu. Efektywność szczepienia w poszczególnych sezonach wahała się znacznie, co wynikało z problemów ze szczepionką stosowaną w USA u dzieci, przez co wyniki analiz na podstawie badań z USA należy traktować z dużą ostrożnością – według odnalezionych informacji, opisywane problemy wynikały głównie ze słabej zdolności użytego szczepu wirusa (wariant A/H1N1 pdm09) do namnażania się w błonach śluzowych szczepionych osób. Poza USA efektywność szczepionek QLAIV oraz IIV była podobna, a w przypadku szczepów wirusa z linii B obserwowano większą efektywność szczepionek czterowalentnych.

Ponieważ wiadomo, że efektywność szczepienia w sezonach ocenianych w badaniu *Chung 2019* była obniżona (najprawdopodobniej w wyniku osłabienia aktywności wirusa użytego w szczepionce, skutkującego mniejszym niż zakładany namnażaniem się cząsteczek wirusa w błonach śluzowych szczepio-

nych osób), należy te wyniki traktować jedynie orientacyjnie, w szczególności mając na uwadze brak ich przełożenia na inne kraje. Ogółem, widać niższą efektywność szczepienia QLAIV w sezonach 2013-2014 oraz 2015-2016, a największe dysproporcje w efektywności obserwowano w badaniach prowadzonych w USA – 15% (95% CI: -1%; 28%) dla QLAIV oraz 63% (95% CI: 55%; 70%) dla IIV w sezonie 2013-2014 oraz 39% (95% CI: 16%; 56%) vs 60% (95% CI: 52%; 67%).

W przypadku danych dla sezonu 2015-2016 oraz 2016-2017 z UK dla całej populacji dzieci można odnotować zbliżoną efektywność obu typów szczepionek, odpowiednio 57,6% (95% CI: 25,1%; 76,0%) vs 77,8% (95% CI: 7,3%; 94,7%), QLAIV vs IIV, w pierwszym z wymienionych sezonów, oraz 65,8% (95% CI: 30,3%; 83,2%) vs 43,2% (95% CI: -183,5%; 88,6%) w drugim – w tym przypadku obserwowano wyższą efektywność QLAIV w porównaniu do IIV, jednak nie przedstawiono informacji odnośnie istotności obserwowanych różnic. W badaniu *Nohynek 2016* prowadzonym w Finlandii wśród dzieci 24-35 miesięcy efektywność szczepionek była podobna i wyniosła 50,7% (95% CI: 28,4%; 66,1%) dla szczepionek QLAIV oraz 61,2% (95% CI: 30,7%; 78,3%) dla szczepionek IIV. Podobną efektywność obu szczepionek obserwowano również w Kanadzie w sezonie 2015-2016, gdzie ogółem w populacji dzieci 2-17 lat efektywność szczepienia wyniosła 75% (95% CI: 64%; 83%) w grupie QLAIV oraz 62% (95% CI: 45%; 72%).

Statystyczne porównanie obu typów szczepionek przedstawiono w badaniach *Chung 2019* oraz *Buchan 2018*, w kontekście ilorazu szans pojawienia się grypy po szczepieniu QLAIV w porównaniu do szczepienia IIV. W pierwszym z tych badań wykazano istotnie większą szansę wystąpienia grypy ogółem oraz dla szczepów typu A po zastosowaniu szczepionki QLAIV, natomiast w odniesieniu do grypy wywołanej szczepami B nie odnotowano istotnych różnic – należy jednak pamiętać o obniżonej efektywności szczepionek QLAIV w analizie przedstawionej w tym badaniu. W próbie kanadyjskiej odnotowano podobną efektywność obu szczepionek, OR = 0,78 (95% CI: 0,49; 1,24). Istotne statystycznie wyniki odnotowano w przypadku poszczególnych szczepów wirusa – szczepionka QLAIV była mniej efektywna w zapobieganiu grypy wywołanej wirusem A/H3N2, OR = 1,63 (95% CI: 1,03; 2,56), natomiast była istotnie bardziej efektywna w zapobieganiu grypie wywołanej przez wirusy ze szczepów B: OR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,69).

13 Dyskusja

Jedyną skuteczną metodą zapobiegania zachorowaniom na grypę jest powszechne 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. Dotychczas stosowane były szczepionki trójwalentne, zawierające dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B (*Makowiec-Dyrda 2016*), obecnie zalecane są szczepionki czterowalentne, które zawierają dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B. Preparaty szczepionek dzielone są na dwa rodzaje: szczepionki inaktywowane (IIV) oraz szczepionki żywe atenuowane (LAIV). Żywe szczepionki przeciw grypie zawierają atenuowane wirusy grypy, które zostały pozbawione zjadliwości dla człowieka. Szczepionki tego typu indukują dłuższy okres trwania odporności oraz wyższą krzyżową odporność w porównaniu ze szczepionkami inaktywowanymi. Szczepionki inaktywowane podaje się domięśniowo lub podskórnie. Natomiast szczepionki żywe atenuowane podaje się donosowo – zastosowanie takiej drogi podania umożliwi jej podanie nawet osobom, które z uwagi na obawę przed podaniem domięśniowym lub podskórnym nie zdecydowałyby się na szczepienie (*Jang 2012*). Z uwagi na małą inwazyjność podania, szczepionki te stanowią również dobrą alternatywę dla szczepionek podawanych w iniekcji w populacji dzieci. Zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie dzięki większej akceptowalności podania donosowego przez dzieci oraz ich rodziców lub opiekunów pozwoliłoby na zmniejszenie wydatków i obciążenia ponoszonego przez społeczeństwo, m.in. poprzez obniżenie związanej z zachorowaniem dziecka absencji szkolnej i utraty produktywności rodziców oraz redukcję transmisji wirusa na osoby z ich otoczenia, w tym inne dzieci ze schorzeniami uniemożliwiającymi zaszczepienie oraz na osoby dorosłe, wśród których często znajdują się będą osoby starsze (np. dziadkowie) z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań grypy – uzyskanie odporności zbiorowiskowej (populacyjnej).

Zalecenia organów rejestracyjnych zwracają 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, może być utrudnione i w tych populacjach ocena skuteczności klinicznej może być oparta na odpowiedniej ocenie immunogenności (FDA 2007).

Produkt Fluenz Tetra jest czterowalentną szczepionką przeciw grypie, podawaną donosowo, która nie jest obecnie refundowana w Polsce. Szczepionka zawiera żywe, atenuowane wirusy grypy. Populację docelową stanowią dzieci w wieku 24-60 miesięcy. 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). W związku z tym w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki czterowalentnej dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamiennie w składzie szczepionek trójwalentnych, które mają udowodnioną od wielu lat skuteczność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych ogranicza się do porównania immunogenności szczepionek cztero- i trójwalentnych – 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 QLAIV w porównaniu do TLAIV (analiza *non-inferiority*) dla szczepów obecnych w obu szczepionkach. Ocena immunogenności w populacji dzieci, szczególnie szczepionką żywą atenuowaną, stwarza dodatkowe wyzwania, z uwagi na odmienny od inaktywowanych szczepionek mechanizm dzia-

łania. Podczas gdy szczepionki inaktywowane głównie aktywują odpowiedź humoralną, szczepionki żywe wywołują zarówno humoralną, jak i komórkową odpowiedź (*Block 2012*). W związku z tym faktem, ocena immunogenności może nie odzwierciedlać pełnego potencjału ochronnego szczepienia. Dodatkowo, punkty końcowe, ustalone w populacji dorosłych, takie jak poziom seroprotekcji, mogą nie być odpowiednie w populacji dzieci (*Block 2012*).

Zgodnie z zapisami ChPL dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra[®], ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa. Jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra (*ChPL Fluenz Tetra[®] 2018*). Zgodnie z podejściem zaaprobowanym przez organy rejestracyjne (EMA i FDA) w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki QLAIV dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamiennie w składzie TLAIV, która ma udowodnioną od wielu lat skuteczność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych powinna ograniczać się do porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa QLAIV i TLAIV (*EMA 2017, FDA 2007*).

Uwzględniając specyfikę rejestracji i oceny klinicznej szczepionek komparatory dla szczepionki cztero-walentnej żywej atenuowanej Fluenz Tetra[®] w analizie klinicznej poszerzono, by umożliwić pośrednie wnioskowanie na podstawie dowodów dla TLAIV i przyjęto:

- szczepionki trójwalentne żywe atenuowane (TLAIV) – porównawcza ocena immunogenności i bezpieczeństwa;
- brak szczepienia/placebo (w tym uwzględniając badania kliniczne porównujące TLAIV vs brak szczepienia/placebo);
- szczepionki inaktywowane – QIV lub TIV (w tym uwzględniając badania kliniczne porównujące TLAIV vs TIV).

Ponadto, w celu oceny rzeczywistej efektywności szczepienia, uwzględniono również badania bez randomizacji bez względu na obecność grupy kontrolnej, oceniające szczepionki QLAIV w populacji dzieci (które umożliwiały także odniesienie się do szczepionek inaktywowanych).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono tylko jedno badanie, które oceniało nie mniejszą skuteczność szczepionki QLAIV w porównaniu do szczepionek TLAIV w zakresie immunogen-

ności, oraz bezpieczeństwo szczepienia u dzieci w wieku 2-17 lat. Autorzy wyróżnili podgrupę dzieci w wieku 2-8 lat, którzy otrzymywali dwie dawki szczepienia, jednak dla tej podgrupy przedstawiono jedynie wyniki oceny bezpieczeństwa. Ogólnie, stwierdzono nie mniejszą immunogenność szczepionki czterowalentnej wobec szczepionki trójwalentnej, przy podobnym profilu bezpieczeństwa. W większości wykonanych porównań, choć ocena taka nie była głównym przedmiotem badania, wykazano również istotnie większą skuteczność szczepionki QLAIV nad TLAIV, szczególnie wyraźną względem wirusów z linii B. Odsetek dzieci uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 , uznawane za ochronne, był podobny w obu grupach, lecz jak już wspomniano, użyteczność tego punktu końcowego w populacji dzieci jest dyskusyjna. Zdarzenia niepożądane występowały stosunkowo rzadko, przybierając łagodny charakter – najczęściej obserwowano wymioty, gorączkę oraz ból głowy, przy czym jedynie gorączka występowała istotnie częściej u dzieci otrzymujących szczepienie QLAIV.

Odnaleziono dziewięć badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których przedstawiono porównanie TLAIV z placebo. Analiza skuteczności wykazała, że zastosowanie szczepionki TLAIV prowadziło do znamiennego zmniejszenia ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, dla analiz, w których wszystkie szczepy były dopasowane jak i niedopasowane, zarówno dla analiz prowadzonych na podstawie danych pochodzących z pierwszego, jak i drugiego z ocenianych sezonów. Obserwowano również istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego ogółem oraz związanego z grypą wśród dzieci z grupy TLAIV. W ocenie bezpieczeństwa (na podstawie metaanaliz) w pierwszym sezonie po podaniu pierwszej dawki wykazano znamienne zwiększenie ryzyka wystąpienia kataru, gorączki z temperaturą $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ i obniżenia apetytu oraz istotne zmniejszenie częstości występowania kaszlu, natomiast dla drugiej dawki szczepionki istotność statystyczna różnic utrzymywała się wyłącznie dla ryzyka wystąpienia kataru, podczas gdy dla drugiego sezonu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również trzy badania RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek TLAIV w porównaniu do szczepionek TIV. W ramach niniejszej analizy z badań tych w ocenie skuteczności uwzględniono zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, dla którego wykazano istotnie większą skuteczność TLAIV wobec TIV, zarówno dla analiz, w których wszystkie szczepy były dopasowane, jak i niedopasowane, oraz w analizie wrażliwości z uwzględnieniem podgrup wiekowych 24-35 miesięcy, 36-59 miesięcy i 24-59 miesięcy z badania *Belshe 2007*. Z kolei w ocenie zmniejszenia ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha

środkowego ogółem (wszystkie epizody, bez względu na dopasowanie szczepów), jak i AOM związanych z grypą (szczepy dopasowane), nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz w ramach analizowanych reakcji reaktogenności, istotnie częściej w grupie TLAIV niż TIV występował tylko katar. Nie stwierdzono przy tym znamienych różnic pod względem ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Odnalezione badania bez randomizacji w większości dotyczyły oceny bezpieczeństwa stosowania szczepionki LAIV i potwierdzono w nich, że produkt ten jest bezpieczny, z niezbyt często występującymi zdarzeniami niepożądanymi, w dużej mierze związanymi z reakcją błon śluzowych nosa. Informacje o skuteczności leczenia w tych badaniach dotyczyły oceny efektywności szczepienia w zapobieganiu rzeczywistemu zachorowaniu na grypę. Dane z badań wskazują jednak na istotny i szeroko znany problem z efektywnością szczepionki w sezonach 2013-2014 oraz 2015-2016, który obserwowano w zasadzie jedynie w USA w populacji dzieci. Brak efektywności szczepienia względem wirusa A/H1N1 pdm09 u dzieci został stwierdzony po analizie danych dotyczących sezonu 2013-2014, zarówno przez instytucję *Influenza Vaccine Effectiveness Network* (Gaglani 2016), jak również przez niezależne badania oceniające ten sezon grypy (badanie *ICICLE* opisane w publikacji *Caspard 2016*, badanie *Chung 2016*). Wcześniejsze badania kliniczne z randomizacją prowadzone w populacji dzieci (*Beleshe 2007*, *Ashkenazi 2006*, *Fleming 2006*) wykazały istotną wyższość szczepionek QLAIV nad TIV w zapobieganiu grypie, więc niska efektywność szczepienia nie była oczekiwanym zjawiskiem, nie można jej też było tłumaczyć niedopasowaniem szczepionki do krążących szczepów wirusa, gdyż szczepionki inaktywowane stosowane w tych samych okresach zawierały te same antygeny wirusów, a zachowywały zakładaną efektywność. W związku z obserwowanym brakiem wystarczającej skuteczności szczepionek QLAIV we wspomnianych sezonach grypy, amerykańska organizacja ACIP (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices*) nie rekomendowała użycia tej szczepionki w sezonach 2016-2017 oraz 2017-2018 (*Grohskopf 2018*). Należy jednak podkreślić, że takie problemy obserwowano jedynie w USA – w pozostałych krajach szczepionka QLAIV była podobnie skuteczna co inaktywowana i nie wycofywano pozytywnej rekomendacji o jej stosowaniu (*APD Fluenz Tetra 2018*).

Dane obserwacyjne wskazują, że LAIV była słabo skuteczna przeciwko wirusom grypy typu A (H1N1)pdm09-like i znacznie mniej skuteczna niż IIV przeciwko tym wirusom. Jednak LAIV była skuteczna przeciwko wirusom grypy typu B, a skuteczność LAIV i IV przeciwko wirusom grypy A (H3N2) zasadniczo nie różniła się znacząco. Żadne szacunki dotyczące skuteczności obecnego preparatu

QLAIV, który zawiera nowy wirus szczepionkowy H1N1pdm09-like nie były dostępne w czasie wykonywania przeglądu. Z tego względu korzystano również z danych udostępnionych przez producenta dotyczących uwalniania (*shedding*) i immunogenności szczepionki LAIV zawierającego nowy wirus szczepionkowy H1N1pdm09-like, A/Slovenia/2903/2015 (*Grohskopf 2018*).

Dane te wskazują, że nowy szczep wirusa H1N1pdm09-like, A/Slovenia/2903/2015 zawarty w składzie szczepionki QLAIV wykazuje wyższą zdolność do replikacji niż poprzednie szczepy wirusa H1N1pdm09-like zawarte w szczepionkach przygotowanych na poprzedni sezon grypowy. Dodatkowo na podstawie tych danych wykazano, że nowy szczep wirusa H1N1pdm09-like, A/Slovenia/2903/2015 był uwalniany przez wyższy odsetek dzieci w dniach od 4 do 7 po pierwszej z dwóch dawek szczepionki i wywołał znacznie wyższą odpowiedź immunologiczną niż jego poprzednik, A/Boliwia/559/2013. Ponadto współczynnik serokonwersji szczepu A/Slovenia/2903/2015 był porównywalny z tymi uzyskanymi w odpowiedzi na szczepy wirusa grypy A(H1N1) zawarte w szczepionkach LAIV stosowanych w sezonach, w których szczepionka była skuteczna przeciwko wirusom grypy A(H1N1). Należy również zauważyć, że producent przeprowadził wnikliwą analizę dotyczącą technik oceny szczepów wykorzystywanych przy projektowaniu szczepionek, aby zidentyfikować przyczynę niskiej skuteczności QLAIV oraz przedstawił propozycję, jak w przyszłości będą one wykorzystywane (*Grohskopf 2018*). Należy również pamiętać, że skuteczność jakichkolwiek szczepionek przeciw grypie jest zmienna i zależy od wielu czynników, w tym od wieku i stanu zdrowia zaszczepionych, rodzaju i podtypu wirusa grypy, wywiadu w kierunku szczepienia przeciwko grypie i stopnia dopasowania antygenowego szczepionki do wirusów krążących w danym środowisku w danym sezonie. W związku z nowymi dowodami na skuteczność szczepu A/Slovenia/2903/2015, organizacja ACIP wydała pozytywną rekomendację do stosowania szczepionki QLAIV w sezonie 2018/2019 (*Grohskopf 2018a*).

14 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Zgodnie z zapisami ChPL dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwartentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra®, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa. Jedyną różnicą wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra (ChPL Fluenz Tetra® 2018). Zgodnie z podejściem zaakceptowanym przez organy rejestracyjne (EMA i FDA) w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki QLAIV dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamiennie w składzie TLAIV, która ma udowodnioną od wielu lat skuteczność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych powinna ograniczać się do porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa QLAIV i TLAIV (EMA 2017, FDA 2007). Odnaleziono jedno badanie z randomizacją (2312 osób poddanych randomizacji) porównujące szczepionkę QLAIV ze szczepionkami TLAIV (Block 2012), w którym przedstawiono dane na temat immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionek. Nie odnaleziono badań z randomizacją porównujących szczepionki QLAIV z inaktywowanymi lub PBO/brakiem szczepienia, dlatego dalsza ocena skuteczności klinicznej w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych została oparta zgodnie z zapisami ChPL na dowodach klinicznych pochodzących z porównań TLAIV vs PBO lub TIV z badań z randomizacją, a także informacje o efektywności populacyjnej QLAIV z prób bez randomizacji (obejmujące także odniesienie do szczepionek inaktywowanych);
- Badanie Block 2012 oceniało dzieci w wieku 2-17 lat i nie przedstawiono wyników dla podgrupy 2-5 lat, ocenianej w niniejszej analizie, przez co wnioskowanie dotyczy szerszej populacji niż wnioskowana;
- W badaniu Block 2012 podano odsetek dzieci uzyskujących seroprotekcję – miano przeciwciał ≥ 32 , należy zaznaczyć, że ten punkt końcowy ma nieokreślone znaczenie w przypadku szczepionek żywych, gdzie do rozwoju odporności dochodzi przez odpowiedź komórkową i nieswoistą związaną z błonami śluzowymi, a nie jak w przypadku szczepionek inaktywowanych, przez odpowiedź humoralną (Basha 2011, Belshe 2000b, Forrest 2008, He 2006, Treanor 1999). Ponadto ocena seroprotekcji jest stosowana u dorosłych, natomiast u dzieci nie ma zastosowania, podobnie jak w przypadku szczepionek inaktywowanych (Black 2011);

- W części badań dotyczących porównania TLAIV vs PBO lub TIV włączono pacjentów poniżej 24 miesiąca życia, co jest niezgodne ze wskazaniem analizowanego produktu leczniczego, jednak w ramach analiz dodatkowych poszukiwano danych przedstawiających informacje dla podgrup dzieci w wieku ≥ 24 miesięcy – w przypadku ich dostępności przeprowadzono dodatkowe analizy wrażliwości z ich wykorzystaniem, celem sprawdzenia głównych wyników przeprowadzonych metaanaliz, lub przedstawiono dane pochodzące z innych publikacji, w których odnaleziono wyniki zbiorcze dla uwzględnionych w niniejszym raporcie badań w populacji wiekowej jak najbardziej zgodnej ze wskazaniem analizowanego produktu leczniczego;
- Dane o skuteczności szczepienia TLAIV vs PBO, na przykład w postaci oceny zmniejszania ryzyka występowania potwierdzonych laboratoryjnie przypadków grypy czy też ostrego zapalenia ucha, odnaleziono w 5 z 9 włączonych do oceny prób (albo w publikacjach głównych do badań albo publikacji prezentujących zbiorcze dane z włączonych badań; z pozostałych włączonych prób przedstawiono tylko dane na temat bezpieczeństwa) – niemniej jednak były to duże próby kliniczne, w których łącznie uwzględniono w grupie TLAIV ponad 6300 dzieci i blisko 3900 w grupie PBO;
- Metaanalizy wykonane w ramach oceny bezpieczeństwa dla porównania TLAIV vs PBO opierają się na nie wszystkich uwzględnionych próbach – z uwagi na formę raportowania danych w publikacjach źródłowych dla żadnego z punktów końcowych nie było możliwe uwzględnienie danych z badań *Bergen 2004* i *Zangwill 2001*; ponadto wykonane obliczenia ograniczają również m.in. różnice definicji populacji uwzględnionych w bezpieczeństwie czy różne okresy obserwacji dla analiz bezpieczeństwa poszczególnych badań; zaznaczyć jednak należy, że poza metaanalizami dane odnośnie bezpieczeństwa przedstawiono także osobno dla każdego z uwzględnionych badań;
- Metaanalizy przeprowadzone w ocenie bezpieczeństwa porównania TLAIV vs TIV wykonano dla danych z badań *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* – z uwagi na bardzo niską liczebność i niską jakość próby *Ilyushina 2015* w porównaniu do nich, w metaanalizach nie wykorzystano wyników z tego badania;
- W badaniach obserwacyjnych podawane leczenie nie podlegało żadnej kontroli badaczy i obserwowane różnice pomiędzy kohortami otrzymującymi szczepionkę TLAIV a kohortami kontrolnymi mogą być zaburzone przez różnice pomiędzy grupami na początku badania. Na przykład w badaniu *Caspard 2018*, osoby z astmą otrzymujące żywą atenuowaną szczepionkę mo-

gą mieć przebieg choroby o mniejszym nasileniu niż osoby z grupy otrzymującej szczepionkę inaktywowaną, ponieważ w ChPL Fluenz Tetra jest sprecyzowane, że szczepionka nie powinna być podawana osobom z ciężką astmą lub świszczącym oddechem, ograniczenia takiego nie ma natomiast dla szczepionek inaktywowanych. Autorzy badania podali, że celem minimalizacji takich różnic, osoby z astmą zostały dopasowane na podstawie zużycia sterydów i hospitalizacji w okresie poprzednich 12 miesięcy (obydwa są wskaźnikami ciężkości astmy);

- Badanie *Caspar* 2018, mimo oceny bardzo dużej liczebnie populacji (> 10000 osób z grup zwiększonego ryzyka, otrzymujących LAIV) i długiej obserwacji po podaniu szczepionki (6 miesięcy) nie miało wystarczającej mocy do wykrycia zwiększonego ryzyka wystąpienia bardzo rzadkich zdarzeń, takich jak zespół Guillain-Barre czy narkolepsja;
- Wielosezonowa analiza rzeczywistej efektywności szczepionek może być zaburzona z uwagi na obserwowany problem z efektywnością szczepionek QLAIV w populacji dzieci w USA podczas sezonów grypy 2013-2014 oraz 2015-2016, wynikającą najprawdopodobniej z obniżonej zdolności użytego w tych sezonach szczepu wirusa (wariant A/H1N1 pdm09) do namnażania się w błonach śluzowych szczepionych osób, dlatego ocena efektywności na podstawie danych bez randomizacji powinna być traktowana ostrożnie, a wnioskowanie płynące z wyników tych prób powinno być oparte na badaniach prowadzonych w innych krajach niż USA;
- W przypadku oceny efektywności szczepienia na podstawie badań bez randomizacji, porównanie wyników pomiędzy niektórymi badaniami było utrudnione z uwagi na odmienną definicję efektywności szczepienia – w większości badań o metodyce *test negative design*, efektywność definiowano w oparciu o iloraz szansy otrzymania szczepienia wśród pacjentów z potwierdzoną gripą, do szansy otrzymania szczepienia wśród osób bez grypy; w badaniu *Buchan* 2018 parametr ten obliczano inaczej, wyznaczając iloraz szansy pojawienia się grypy wśród osób szczepionych, do ilorazu szansy pojawienia się grypy wśród osób nieszczepionych, natomiast w próbie *Ohmit* 2016 do wyznaczenia efektywności szczepienia wykorzystano hazard względny wystąpienia infekcji grypy u osób szczepionych, w porównaniu do nieszczepionych;
- Autorzy badania *Chung* 2019, prezentującego obszerną analizę efektywności szczepionki QLAIV w sezonach od 2013-2014 do 2015-2016 w populacji dzieci, przedstawili szereg ograniczeń tej analizy:
 - w badaniu nie udało się ustalić rodzaju szczepionki inaktywowanej stosowanej u pacjentów, więc porównanie przeprowadzono ogólnie w porównaniu ze szczepionkami

- inaktywowanymi, co może stanowić ograniczenie z uwagi na możliwe różnice w efektywności obu typów inaktywowanych szczepionek,
- wyniki oceny efektywności względem określonej linii B wirusa były ograniczone z uwagi na małą dostępność danych, jednak w środowisku krążyły wtedy oba warianty wirusa B, więc jest duże prawdopodobieństwo że analiza przedstawia efektywność wobec obu tych linii,
 - dane wyjściowe, poza wiekiem, płcią oraz regionem, nie były dostępne dla większości ocenianych osób, co mogło ograniczać możliwość kontroli wyników względem potencjalnych czynników zakłócających,
 - w większości przypadków, dane odnośnie wcześniejszego szczepienia obejmowały tylko jeden sezon wstecz, co uniemożliwiało pełną ocenę wpływu historii szczepienia na efektywność.
- Większość badań bez randomizacji uwzględniona w opisie efektywności szczepienia była badaniami kliniczno-kontrolnymi o metodzie *test negative desing*, która opiera się na przypadkach identyfikowanych w ramach udzielanej pomocy medycznej, co może ograniczać populację do pacjentów korzystających ze świadczeń medycznych.

15 Wnioski końcowe

Czterowalentna, żywa atenuowana donosowa szczepionka przeciw grypie Fluenz Tetra® (QLAIV) jest nie mniej immunogenna w zakresie każdego zawartego w szczepionce szczepu w porównaniu do atenuowanych szczepionek trójwalentnych (TLAIV) oraz o podobnym profilu bezpieczeństwa. Dalsza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badań z randomizacją dla szczepionki TLAIV wykazała istotnie wyższą efektywność szczepienia w odniesieniu do grypy potwierdzonej wirusologicznie w porównaniu do placebo, a także szczepionek inaktywowanych, przy zachowaniu podobnego i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Także badania prowadzone w ramach oceny rzeczywistej efektywności szczepienia w kolejnych sezonach grypowych również wskazywały na korzystny efekt szczepionek żywych, atenuowanych, w szczególności względem wirusów linii B.

Zastosowanie szczepionki LAIV i donosowa droga jej podania naśladuje naturalną infekcję wirusem grypy i pozwala na przebycie wszystkich etapów odpowiedzi immunologicznej. Refundacja w polskich warunkach produktu Fluenz Tetra® w populacji dzieci w wieku 24-60 miesięcy, pozwalającego na łatwą i bezbolesną aplikację, może nie tylko zapewnić odporność indywidualną w tej grupie wiekowej (postępowanie zalecane przez wytyczne kliniczne), ale również dzięki poprawie wyszczepialności wpłynąć na rozwój odporności zbiorowiskowej w populacji.

16 Załączniki

16.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.1.1 Narzędzie Cochrane 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: doborem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*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 114. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (<i>Low risk</i>)	NIE (<i>High risk</i>)	NIEJASNE (<i>Unclear risk</i>)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (<i>selection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (<i>performance bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (<i>attrition bias</i>)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędów systematycznych?				

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

16.1.2 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 115. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • 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.

16.1.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

odpowieź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 116. 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?

16.1.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (Wells 2015). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 117. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).**Dobór pacjentów**

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

Czynniki zakłócające

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

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
 - łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
 - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
 - nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - tak*
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano

Tabela 118. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów
<p>1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)* ▪ tak, np. łączenie rekordów (<i>rekord linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów ▪ brak opisu <p>2. Reprezentatywność grupy klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków* ▪ możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona ▪ Dobór pacjentów do grupy kontrolnej ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej* ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej ▪ brak opisu <p>3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak choroby w wywiadzie* ▪ brak opisu
Czynniki zakłócające
<p>1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ekspozycja
<p>1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy* ▪ ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia ▪ spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna ▪ brak opisu <p>2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tak* ▪ nie <p>3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ten sam odsetek pacjentów w obu grupach* ▪ opis pacjentów z brakiem odpowiedzi ▪ różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

16.1.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),

- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 119. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowa-

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>		nnych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	-	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi pozytywnej <i>for yes</i>
	się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>		lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznany za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecane leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwi autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

16.2 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badania RCT

QLAIV vs TLAIV

Block 2012 Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(7):745-751

TLAIV vs TIV

Ashkenazi 2006 Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, Bielek J, Kuhr J, Bujnowski T, Desgrandchamps D, Cheng SM, Skinner J, Gruber WC, Forrest BD. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(10):870-879

Belshe 2007 Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356(7):685-696

Ilyushina 2015 Ilyushina NA, Haynes BC, Hoen AG, Khalenkov AM, Housman ML, Brown EP, Ackerman ME, Treanor JJ, Luke CJ, Subbarao K, et al. Live attenuated and inactivated influenza vaccines in children. *Journal of infectious diseases* 2015; 211(3):352-360

TLAIV vs PBO

Belshe 1998 Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *New England journal of medicine* 1998; 338(20):1405-1412

Belshe 2000 Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *Journal of pediatrics* 2000; 136(2):168-175

Belshe 2000a Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5 Suppl):S66-71

Bergen 2004 Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, Walker R, Hessel C, Cordova J, Mendelman PM. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(2 SUPPL.):138-144

Bracco 2009 Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, Small MG, Gruber WC, Forrest BD. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(5):365-371

Breiman 2009 Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, Lagos R, Borja-Tabora C, Lanata CF, Londoño JA, Lum LC, Rappaport R, Razmpour A, et al. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine* 2009; 27(40):5472-5479

Forrest 2008 Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rappaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(7):1042-1053

Tam 2007 Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, Lee BW, Qian Y, Samakoses R, Lolekha S, et al. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatric infectious disease journal* 2007; 26(7):619-628
- Vesikari 2006** Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006; 118(6):2298-2312
- Vesikari 2006a** Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainionpää R, Salmi A, Saville MK, Cho I, Razmpour A, Rappaport R, et al. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatric infectious disease journal* 2006; 25(7):590-595
- Zangwill 2001** Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, Marcy SM, Partridge S, Chiu CY, Jing J, Chang SJ, Cho I, Ward JI. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(8):740-746
- publikacje prezentujące dodatkowe dane**
- Ambrose 2014** Ambrose CS, Antonova EN. The healthcare and societal burden associated with influenza in vaccinated and unvaccinated European and Israeli children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(4):569-575
- Ambrose 2014a** Ambrose CS, Wu X, Caspard H, Belshe RB. Efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza illness in children as a function of illness severity. *Vaccine* 2014
- Belshe 2008** Belshe RB, Ambrose CS, Yi T. Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2-7 years of age. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 4:D10-6
- Block 2009** Block SL, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of a single dose of live attenuated influenza vaccine in previously unvaccinated children: a post hoc analysis of three studies of children aged 2 to 6 years. *Clin Ther* 2009; 31(10):2140-2147
- Block 2011** Block SL, Heikkinen T, Toback SL, Zheng W, Ambrose CS. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(3):203-207
- Heikkinen 2013** Heikkinen T, Block SL, Toback SL, Wu X, Ambrose CS. Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(6):669-674
- Piedra 2002** Piedra PA, Yan L, Kotloff K, Zangwill K, Bernstein DI, King J, Treanor J, Munoz F, Wolff M, Cho I, et al. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics* 2002; 110(4):662-672
- Badania bez randomizacji – wyniki dla QLAIV**
- Baxter 2017** Baxter R, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Caspard H, Ambrose CS. Safety of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in subjects aged 2–49 years. *Vaccine* 2017; 35(9):1254-1258
- Buchan 2018** Buchan S A, Booth S, Scott A N, Simmonds K A, Svenson L W, Drews S J, Russell M L, Crowcroft N S, Loeb M, Warshawsky B F, Kwong J C. Effectiveness of Live Attenuated vs Inactivated Influenza Vaccines in Children During the 2012-2013 Through 2015-2016 Influenza Seasons in Alberta, Canada: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) Study. *JAMA Pediatr* 2018; 172(9):e181514
- Caspard 2016** Caspard H, Gaglani M, Clipper L, Belongia EA, McLean HQ, Griffin MR, Talbot HK, Poehling KA, Peters TR, Veney N, Ambrose CS. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2-17 years of age in 2013-2014 in the United States. *Vaccine* 2016; 34(1):77-82
- Caspard 2018** Caspard H, Steffey A, Mallory RM, Ambrose CS. Evaluation of the safety of live attenuated

- ated influenza vaccine (LAIV) in children and adolescents with asthma and high-risk conditions: a population-based prospective cohort study conducted in England with the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open* 2018; 8(12):e023118
- Chung 2019** Chung J R, Flannery B, Ambrose C S, Begue R E, Caspard H, DeMarcus L, Fowlkes A L, Kersellius G, Steffens A, Fry A M. Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness. *Pediatrics* 2019
- DeMarcus 2016** DeMarcus LS, Parmis TA, Thervil JW. The DoD global, laboratory-based, influenza surveillance program: summary for the 2013-2014 influenza season. *MSMR*. 2016;23(3):2-5
- Fowlkes 2015** Fowlkes A, Steffens A, Temte J, et al; Influenza Incidence Surveillance Project Working Group. Incidence of medically attended influenza during pandemic and post-pandemic seasons through the Influenza Incidence Surveillance Project, 2009-13. *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):709-718
- Gaglani 2016** Gaglani M, Pruszynski J, Murthy K, Clipper L, Robertson A, Reis M, Chung JR, Piedra PA, Avadhanula V, Nowalk MP, Zimmerman RK, Jackson ML, Jackson LA, Petrie JG, Ohmit SE, Monto AS, McLean HQ, Belongia EA, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness Against 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Differed by Vaccine Type During 2013-2014 in the United States. *J Infect Dis* 2016; 213(10):1546-1556
- Haber 2015** Haber P, Moro PL, Cano M, Lewis P, Stewart B, Shimabukuro TT. Post-licensure surveillance of quadrivalent live attenuated influenza vaccine United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 2013-June 2014. *Vaccine* 2015; 33(16):1987-1992
- Jackson 2017** Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, Phillips CH, Benoit J, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ, Galgani M, Murthy K, Zimmerman R, Nowalk MP, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015-2016 Season. *N Engl J Med*. 2017 August 10; 377(6): 534-543. doi:10.1056/NEJMoa1700153
- Mallory 2018** Mallory RM, Yu J, Kameo S, Tanaka M, Rito K, Itoh Y, Dubovsky F. The safety and efficacy of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in Japanese children aged 2-18 years: results of two phase 3 studies. *Influenza and other respiratory viruses* 2018; (no pagination)
- McLean 2017** McLean HQ, Caspard H, Griffin MR, Poehling KA, Gaglani M, Belongia EA, Talbot HK, Peters TR, Murthy K, Ambrose CS. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children during the 2014-2015 season. *Vaccine* 2017; 35(20):2685-2693
- McNaughton 2016** McNaughton R, Lynn E, Osborne V, Coughtrie A, Layton D, Shakir S. Safety of Intranasal Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (QLAIV) in Children and Adolescents: A Pilot Prospective Cohort Study in England. *Drug Saf* 2016; 39(4):323-333
- Nohynek 2016** Nohynek H, Baum U, Syrjanen R, Ikonen N, Sundman J, Jokinen J. Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds - a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16. *Euro Surveill* 2016; 21(38)
- Ohmit 2016** Ohmit S E, Petrie J G, Malosh R E, Johnson E, Truscon R, Aaron B, Martens C, Cheng C, Fry A M, Monto A S. Substantial Influenza Vaccine Effectiveness in Households With Children During the 2013-2014 Influenza Season, When 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Predominated. *J Infect Dis* 2016; 213(8):1229-1236
- Pebody 2015** Pebody R, Warburton F, Andrews N, Ellis J, von Wissmann B, Robertson C, Yonova I, Cottrell S, Gallagher N, Green H, Thompson C, Galiano M, Marques D, Gunson R, Reynolds A, Moore C, Mullett D, Pathirannehelage S, Donati M, Johnston J, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 end of season results. *Euro Surveill* 2015; 20(36)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- Pebody 2016** Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Johnston J, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Byford R, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Pathirannehelage S, Donati M, Moore C, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. *Euro Surveill* 2016; 21(38)
- Pebody 2017** Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Correa A, Moore C, Sartaj M, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. End-of-season influenza vaccine effectiveness in adults and children, United Kingdom, 2016/17. *Euro Surveill* 2017; 22(44)
- PHE 2018** Public Health England 2018. Influenza vaccine effectiveness (VE) in adults and children in primary care in the United Kingdom (UK): provisional end-of season results 2017-18
- Poehling 2018** Poehling KA, Caspard H, Peters TR, Belongia EA, Congeni B, Gaglani M, Griffin MR, Irving SA, Kavathekar PK, McLean HQ, Naleway AL, Ryan K, Keipp Talbot H, Ambrose CS. 2015-2016 vaccine effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children in the United States. *Clin Infect Dis* 2018; 66(5):665-672
- Stockwell 2017** Stockwell MS, Broder KR, Lewis P, Jakob K, Iqbal S, Fernandez N, Sharma D, Barrett A, LaRussa P. Assessing fever frequency after pediatric live attenuated versus inactivated influenza vaccination. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6(3):e7-e14
- Stockwell 2017a** Stockwell MS, Marchant CD, Wodi AP, Barnett ED, Broder KR, Jakob K, Lewis P, Kattan M, Rezendes AM, Barrett A, Sharma D, Fernandez N, LaRussa P. A multi-site feasibility study to assess fever and wheezing in children after influenza vaccines using text messaging. *Vaccine* 2017; 35(50):6941-6948
- Valdin 2017** Valdin H L, Begue R E. Influenza vaccines effectiveness 2013-14 through 2015-16, a test-negative study in children. *Vaccine* 2017; 35(33):4088-4093
- Zimmerman 2016** Zimmerman R K, Nowalk M P, Chung J, Jackson M L, Jackson L A, Petrie J G, Monto A S, McLean H Q, Belongia E A, Gaglani M, Murthy K, Fry A M, Flannery B. 2014-2015 Influenza Vaccine Effectiveness in the United States by Vaccine Type. *Clin Infect Dis* 2016; 63(12):1564-1573

16.3 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- | | |
|--|--|
| <p>Ambrose C S, Bright H, Mallory R. Letter to the editor: Potential causes of the decreased effectiveness of the influenza A(H1N1)pdm09 strain in live attenuated influenza vaccines. <i>Euro Surveill</i> 2016; 21(45)</p> <p>Ambrose CS, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB, Ashkenazi S. The safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in young children with asthma or prior wheezing. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 2012; 31(10):2549-2557</p> <p>Ambrose CS, Wu X, Belshe RB. The efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children as a function of time postvaccination. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2010; 29(9):806-811</p> <p>Ambrose CS, Wu X, Jones T, Mallory RM. The role of nasal IgA in children vaccinated with live attenuated influenza vaccine. <i>Vaccine</i> 2012; 30(48):6794-6801</p> <p>Ambrose CS, Wu X, Knuf M, Wutzler P. The efficacy of intranasal live</p> | <p>Opracowanie wtórne - list do redakcji, w którym przedyskutowano przyczyny obniżonej efektywności szczepionek LAIV w USA w sezonach 2013/2014 i 2015/2016</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc z opublikowanych badań RCT w podgrupie dzieci z astmą i świstami oddechowymi</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza efektywności szczepienia LAIV w funkcji czasu od zaszczepienia, wykonana na podstawie danych z opublikowanych wcześniej badań z randomizacją</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena efektywności szczepienia przeciwko grypie na podstawie zmian w odpowiedzi immunologicznej (przeciwciała klasy IgA) śluzówki nosa u pacjentów, u których wystąpiła lub nie wystąpiła grypa po szczepieniu; ocenę wykonano na podstawie połączonych danych z trzech opublikowanych już wcześniej badań klinicznych</p> <p>Opracowanie wtórne - metaanaliza 9 badań RCT oceniających</p> |
|--|--|

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine* 2012; 30(5):886-892
- Ambrose CS, Yi T, Falloon J. An integrated, multistudy analysis of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children aged 2-17 years. *Influenza and other respiratory viruses* 2011; 5(6):389-397
- Anderson EL, Newman FK, Maassab HF, Belshe RB. Evaluation of a cold-adapted influenza B/Texas/84 reassortant virus (CRB-87) vaccine in young children. *Journal of clinical microbiology* 1992; 30(9):2230-2234
- Barron MA, Frank DN, Claypool D, Ir D, Ning MF, Curtis D, Weinberg A. Antibody responses to influenza A H1N1 vaccine compared to the circulating strain in influenza vaccine recipients during the 2013/2014 season in North America. *J Clin Virol* 2016; 83:56-60
- Baxter RP, Lewis N, Fireman B, Hansen J, Klein NP, Ortiz JR. Live Attenuated Influenza Vaccination Before 3 Years of Age and Subsequent Development of Asthma: A 14-year Follow-up Study. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(5):383-386
- Belshe RB, Coelingh K, Ambrose CS, Woo JC, Wu X. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine* 2010; 28(9):2149-2156
- Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, Treanor J, Zangwill K, Hayden FG, Bernstein DI, et al. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *Journal of infectious diseases* 2000; 181(3):1133-1137
- Belshe RB, Gruber WC. Safety, efficacy and effectiveness of cold-adapted, live, attenuated, trivalent, intranasal influenza vaccine in adults and children. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356(1416):1947-1951
- Belshe RB, Swierkosz EM, Anderson EL, Newman FK, Nugent SL, Maassab HF. Immunization of infants and young children with live attenuated trivalent cold-recombinant influenza A H1N1, H3N2, and B vaccine. *J Infect Dis* 1992; 165(4):727-732
- Belshe RB, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza Other Respir Viruses* 2010; 4(3):141-145
- Block SL, Reisinger KS, Hultquist M, Walker RE. Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(11):4001-4008
- Boyce TG, Gruber WC, Coleman-Dockery SD, Sannella EC, Reed GW, Wolff M, Wright PF. Mucosal immune response to trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine in children. *Vaccine* 1999; 18(1-2):82-88
- Brickley EB, Wright PF, Khalkov A, Neuzil KM, Ortiz JR, Rudenko L, Levine MZ, Katz JM, Brooks WA. The effect of pre-existing immunity on virus detection and immune responses in a phase II randomized trial of a Russian-backbone live attenuated influenza vaccine in Bangladeshi children. *Clin Infect Dis* 2018
- Brooks WA, Zaman K, Lewis KD, Ortiz JR, Goswami D, Feser J, Sharmeen AT, Nahar K, Rahman M, Rahman MZ, Barin B, Yunus M, Fry AM, Breesee J, Azim T, Neuzil KM. Efficacy of a Russian-backbone live attenuated influenza vaccine among young children in Bangladesh: a randomised, efektywność LAIV (vs placebo lub TIV) u dzieci w wieku 2-17 lat
- Opracowanie wtórne - publikacja prezentuje ocenę bezpieczeństwa szczepionek LAIV zawierających określony szczep wirusa (Ann Arbor) na podstawie danych z opublikowanych już wcześniej badań klinicznych w populacji dzieci w wieku 2-17 lat
- Nieodpowiednia interwencja - pacjenci otrzymali szczepionkę zawierającą jedynie antygeny przeciwko szczepowi B wirusa grypy (klony zawierające geny oraz białka dwóch różnych szczepów wirusa B)
- Nieprawidłowa populacja - badanie przeprowadzone w populacji osób w wieku 2-25 lat: w grupie HIV(+) 10 osoby miały <9 lat (22,2%), mediana wieku 18 (IQR: 10; 23) lat, a w grupie HIV(-) 22 osoby miały <9 lat (40%), mediana wieku 10 (IQR: 7; 14) lat, nie przedstawiono wyników w podgrupach wiekowych; ocena odpowiedzi wobec szczepów wirusa krążących w sezonie 2013/2014
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wpływu szczepienia LAIV dzieci poniżej 35 miesiąca życia na ryzyko rozwoju astmy w dalszym okresie życia (ocena w okresie obserwacji 14 lat)
- Opracowanie wtórne - ocena efektywności LAIV u dzieci na podstawie analizy 7 badań RCT prowadzonych w populacji dzieci; nie podano informacji o przeszukanych bazach danych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc - ocena korelacji wyjściowych parametrów immunologicznych z efektywnością późniejszego szczepienia przeciw grypie, na podstawie wyników badania Belshe 1998
- Opracowanie wtórne - ocena bezpieczeństwa, skuteczności i efektywności szczepionki TLAIV u dzieci i dorosłych - przegląd najnowszych badań klinicznych dostępnych w momencie publikacji opracowania (2001)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena korelacji seroprotekcji uzyskanej po szczepieniu z ryzykiem późniejszego zachorowania na grypę, badanie oceniło dzieci w wieku 6 miesięcy do 13 lat
- Nieprawidłowy rodzaj badania - analiza post-hoc - ocena bezpieczeństwa, skuteczności i efektywności szczepionki TLAIV u dzieci w wieku 6 miesięcy do 17 lat w porównaniu do placebo i TIV; uwzględniono badania Belshe 1998, Belshe 2007, Ashkenazi 2006, Fleming 2008 - brak dodatkowych wyników w stosunku do pierwotnych publikacji tych badań
- Nieodpowiednia populacja - badanie uwzględniało osoby w wieku 5-49 lat, porównywano dwa rodzaje żywej szczepionki atenuowanej, różniące się sposobem przechowywania (mrożona lub *cold-adapted*)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena immunogenności w zakresie IgA oraz odpowiedzi błony śluzowej nosa i gardła u dzieci w wieku 15-71 miesięcy w ramach badania RCT porównującego szczep TLAIV z PBO; nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa oraz skuteczności szczepienia w zakresie ryzyka zachorowania na grypę
- Nieodpowiednia interwencja - proces produkcji szczepionki oparty na wykorzystaniu linii macierzystego wirusa (Master Donor Strains) pochodzącego z tzw. linii wirusów rosyjskich (tzw. "Russian-backbone", szczepy A/Leningrad/17 oraz B/USSR/60), zamiast stosowanych w ocenianej szczepionce linii Ann Arbor
- Nieodpowiednia interwencja - proces produkcji szczepionki oparty na wykorzystaniu linii macierzystego wirusa (Master Donor Strains) pochodzącego z tzw. linii wirusów rosyjskich (tzw. "Russian-backbone", szczepy A/Leningrad/17 oraz B/USSR/60), zamiast

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health* 2016; 4(12):e946-e954
- Chung J R, Flannery B, Thompson M G, Gaglani M, Jackson M L, Monto A S, Nowalk M P, Talbot H K, Treanor J J, Belongia E A, Murthy K, Jackson L A, Petrie J G, Zimmerman R K, Griffin M R, McLean H Q, Fry A M. Seasonal Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine. *Pediatrics* 2016; 137(2):e20153279
- Clements ML, Makhene MK, Karron RA, Murphy BR, Steinhoff MC, Subbarao K, Wilson MH, Wright PF. Effective immunization with live attenuated influenza A virus can be achieved in early infancy. *J INFECT DIS* 1996; 173(1):44-51
- Cole KS, Martin JM, Horne WT, Lin CJ, Nowalk MP, Alcorn JF, Zimmerman RK. Differential gene expression elicited by children in response to the 2015-16 live attenuated versus inactivated influenza vaccine. *Vaccine* 2017; 35(49 Pt B):6893-6897
- Daley MF, Clarke CL, Glanz JM, Xu S, Hambidge SJ, Donahue JG, Nordin JD, Klein NP, Jacobsen SJ, Naleway AL, Jackson ML, Lee G, Duffy J, Weintraub E. The safety of live attenuated influenza vaccine in children and adolescents 2 through 17 years of age: A Vaccine Safety Datalink study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27(1):59-68
- Gerlier L, Lamotte M, Dos Santos Mendes S, Damm O, Schwehm M, Eichner M. Estimates of the Public Health Impact of a Pediatric Vaccination Program Using an Intranasal Tetravalent Live-Attenuated Influenza Vaccine in Belgium. *Paediatr Drugs* 2016; 18(4):303-318
- Gerlier L, Lamotte M, Greneche S, Lenne X, Carrat F, Weil-Olivier C, Damm O, Schwehm M, Eichner M. Assessment of Public Health and Economic Impact of Intranasal Live-Attenuated Influenza Vaccination of Children in France Using a Dynamic Transmission Model. *Appl Health Econ Health Policy* 2017; 15(2):261-276
- Gould PS, Easton AJ, Dimmock NJ. Live Attenuated Influenza Vaccine contains Substantial and Unexpected Amounts of Defective Viral Genomic RNA. *Viruses* 2017; 9(10)
- Hardelid P, Ghebremichael-Weldeselassie Y, Whitaker H, Rait G, Gilbert R, Petersen I. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine in preventing amoxicillin prescribing in preschool children: a self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother* 2017
- Hoft DF, Babusis E, Worku S, Spencer CT, Lottenbach K, Truscott SM, Abate G, Sakala IG, Edwards KM, Buddy Creech C, et al. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children. *Journal of infectious diseases* 2011; 204(6):845-853
- Hoschler K, Southern J, Thompson C, Warburton F, Andrews NJ, Miller E, Zambon M. Responses to live attenuated influenza vaccine in children vaccinated previously with Pandemrix (ASO3B adjuvanted pandemic A/H1N1pdm09). *Vaccine* 2018; 36(21):3034-3040
- Jaiwong C, Siripipattanamongkol N, Ngamphaiboon J. Effects of influenza vaccine in children with moderate to severe allergic rhinitis. *J Med Assoc Thailand* 2017; 100(11):1189-1195
- King JP, McLean HQ, Meece JK, Levine MZ, Spencer SM, Flannery B, Belongia EA. Vaccine failure and serologic response to live attenuated and inactivated influenza vaccines in children during the 2013-2014 season. *Vaccine* 2018; 36(9):1214-1219
- Kulkarni P S, Agarkhedkar S, Lalwani S, Bavdekar A R, Jog S, Raut S K, Parulekar V, Agarkhedkar S S, Palkar S, Mangrulkar S. Effectiveness of an Indian-made attenuated influenza A(H1N1)pdm 2009 vaccine: a case control study. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(3):566-571
- Kwong JC, Pereira JA, Quach S, Pellizzari R, Dusome E, Russell ML, Hamid JS, Feinberg Y, Winter AL, Gubbay JB, et al. Randomized evalua-
- stosowanych w ocenianej szczepionce linii Ann Arbor
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie przedstawia zbiorczo efektywność szczepionki LAIV u dzieci w wieku 2-17 lat w trakcie sezonów grypowych w USA; dane dla szczepionki QLAIV pochodzą tylko z sezonu 2013-2014, dla którego dane uwzględnione są w nowszej analizie, prezentującej wyniki VE dla sezonów 2013-2014 do 2015-2016 - badanie Chung 2019
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano monowalentną szczepionkę (szczep A/Kawasaki/86) u dzieci w wieku 2-36 miesięcy
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - porównanie ekspresji genów związanych z odpornością na grype u dzieci w wieku 3-17 lat otrzymujących szczepionki czterowalentne: żywe atenuowane oraz inaktywowane
- Nieodpowiedni rodzaj badania - ocena bezpieczeństwa szczepionki TLAIW w dużej kohorcie pacjentów, na podstawie bazy danych przechowującej informacje o bezpieczeństwie szczepionek - badanie oceniało szczepionkę trójwalentną i nie było próbą RCT, dlatego zostało wykluczone z niniejszego raportu
- Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza ekonomiczna oceniająca wpływ szczepienia przeciw grypie na zdrowie publiczne w Belgii, wykorzystująca model uwzględniający szczepionki cztero- i trójwalentne
- Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza ekonomiczna oceniająca wpływ szczepienia przeciw grypie na zdrowie publiczne we Francji
- Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia wyniki analizy genomu wirusów wchodzących w skład szczepionki LAIV, w celu identyfikacji uszkodzeń DNA mogących przekładać się na efektywność szczepienia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu LAIV na ilość przepisywanych dawek amoksyliny dzieciom w wieku przedszkolnym
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie porównywało szczepionki trójwalentne LAIV oraz TIV, ale nie wykonano oceny skuteczności poza oceną immunogenności, a dokładnej oceny bezpieczeństwa nie przedstawiono
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające szczepionkę Fluenz Tetra u dzieci w wieku 5-17 lat
- Nieodpowiednia interwencja - pacjenci otrzymywali domięśniową inaktywowaną szczepionkę czterowalentną; badanie bez randomizacji oceniające efektywność szczepienia u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono dzieci w wieku 5-17 lat
- Nieodpowiednia interwencja - szczepionka monowalentna przeciw wirusowi grypy A/H1N1 pdm09, produkowana lokalnie w Indiach na bazie rosyjskich szczepów wirusa
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie oceniające szczepionki trójwalentne LAIV oraz TIV, randomizacja występowała na pozio-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- tion of live attenuated vs. inactivated influenza vaccines in schools (RELATIVES) cluster randomized trial: pilot results from a household surveillance study to assess direct and indirect protection from influenza vaccination. *Vaccine* 2015; 33(38):4910-4915
- Kwong JC, Pereira JA, Quach S, Pellizzari R, Dusome E, Russell ML, Hamid JS, Feinberg Y, Winter AL, Gubbay JB, et al. Randomized evaluation of live attenuated vs. inactivated influenza vaccines in schools (RELATIVES) pilot study: a cluster randomized trial. *Vaccine* 2015; 33(4):535-541
- Levin MJ, Song LY, Fenton T, Nachman S, Patterson J, Walker R, Kemble G, Allende M, Hultquist M, Yi T, et al. Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children. *Vaccine* 2008; 26(33):4210-4217
- Levine M Z, Martin J M, Gross F L, Jefferson S, Cole K S, Archibald C A, Nowalk M P, Susick M, Moehling K, Spencer S, Chung J R, Flannery B, Zimmerman R K. Neutralizing Antibody Responses to Antigenically Drifted Influenza A(H3N2) Viruses among Children and Adolescents following 2014-2015 Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2016; 23(10):831-839
- Lewis KDC, Ortiz JR, Rahman MZ, Levine MZ, Rudenko L, Wright PF, Katz JM, Dally L, Rahman M, Isakova-Sivak I, Ilyushina NA, Matyushenko V, Fry AM, Lindstrom ST, Breese JS, Brooks WA, Neuzil KM. Immunogenicity and viral shedding of Russian-backbone seasonal trivalent, live-attenuated influenza vaccine in a phase II randomized placebo-controlled trial among pre-school aged children in urban Bangladesh. *Clin Infect Dis* 2018
- Loeb M, Russell ML, Manning V, Fonseca K, Earn DJ, Horsman G, Chokani K, Vooght M, Babiuk L, Schwartz L, et al. Live Attenuated Versus Inactivated Influenza Vaccine in Hutterite Children: a Cluster Randomized Blinded Trial. *Annals of internal medicine* 2016; 165(9):617-624
- Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Wolff M, Mendelman PM, Fast PE, Belshe RB. Estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multi-center vaccine trial: implications for influenza epidemic control. *Vaccine* 2000; 18(18):1902-1909
- Martin JM, Avula R, Nowalk MP, Lin CJ, Horne WT, Chandran UR, Nagg JP, Zimmerman RK, Cole KS, Alcorn JF. Inflammatory Mediator Expression Associated With Antibody Response Induced by Live Attenuated vs Inactivated Influenza Virus Vaccine in Children. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(11):ofy277
- McLean H Q, Caspard H, Griffin M R, Gaglani M, Peters T R, Poehling K A, Ambrose C S, Belongia E A. Association of Prior Vaccination With Influenza Vaccine Effectiveness in Children Receiving Live Attenuated or Inactivated Vaccine. *JAMA Netw Open* 2018; 1(6):e183742
- Mendelman PM, Cordova J, Cho I. Safety, efficacy and effectiveness of the influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live, cold-adapted (CAIV-T) in healthy children and healthy adults. *Vaccine* 2001; 19(17-19):2221-2226
- Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: The pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(8):733-740
- Pebody R, Sile B, Warburton F, Sinnathamby M, Tsang C, Zhao H, Ellis J, Andrews N. Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season. *Euro Surveill* 2017; 22(4)
- mie szkół/gospodarstw domowych, a nie pojedynczych pacjentów; badanie RELATIVES
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie oceniające szczepionki trójwalentne LAIV oraz TIV, randomizacja występowała na poziomie szkół/gospodarstw domowych, a nie pojedynczych pacjentów; badanie RELATIVES
- Nieodpowiednia populacja - dzieci z zakażeniem HIV, w wieku 5-18 lat, podczas terapii przeciwretrowirusowej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano immunogenność szczepionek QLAIV stosowanych w sezonie 2014-2015 wobec szczepów wirusa nie zawartych w szczepionce, tylko wykazujących dryft genetyczny wobec tych szczepów.
- Nieodpowiednia interwencja - proces produkcji szczepionki oparty na wykorzystaniu linii macierzystego wirusa (Master Donor Strains) pochodzącego z tzw. linii wirusów rosyjskich (tzw. "Russian-backbone", szczepy A/Leningrad/17 oraz B/USSR/60), zamiast stosowanych w ocenianej szczepionce linii Ann Arbor
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie oceniające efektywność szczepionek trójwalentnych (żywych oraz inaktywowanych) wśród kolonii huteryckich - randomizacja klastrowa na poziomie poszczególnych kolonii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania Belshe 1998; ocena heterogeniczności między ośrodkami biorącymi udział w badaniu - punkt nie wykorzystywany w analizie; ponadto pozostałe dane z publikacji zostały przedstawione w podstawowych publikacjach do tego badania
- ocena immunogenności wg niestandardowych kryteriów, dodatkowo ocena korelacji wyników z odpowiedzią komórkową stężeniem cytokin
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja ocenia wpływ wcześniejszego szczepienia na efektywność szczepionki w populacji osób uwzględnionych w ramach badań ICICLE, opisanych w uwzględnionej publikacji *Chung 2019*
- Opracowanie wtórne - raport podsumowuje dane dotyczące bezpieczeństwa, skuteczności i efektywności szczepienia przeciw grypie u zdrowych dzieci i dorosłych w badaniach klinicznych prowadzonych od 1995 roku przez Aviron i National Institutes of Health
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu stosowano żywą atenuowaną szczepionkę monowalentną, a w drugiej grupie inaktywowaną szczepionkę (w pierwszym roku dwuwalentną, a w kolejnych latach trójwalentną), dodatkowa analiza w podgrupie pacjentów <16 roku życia z badania RCT prowadzonego w okresie 5 lat
- Brak poszukiwanych punktów końcowych publikacja przedstawia dodatkowe wyniki oceny efektywności szczepienia w populacji z UK w sezonie grypy 2015/2016, gdzie za podstawę zdarzenia użytego do określenia efektywności wykorzystano hospitalizacje z powodu grypy (a nie potwierdzenie laboratoryjne infekcji, jak w większości

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Rose M A, Stoermann J, Bittner-Brewe J, Rosewich M, Eickmeier O, Schulze J. Effectiveness, tolerability and patient satisfaction of paediatric live-attenuated influenza immunization (LAIV) in routine-care in Germany: A case-control-study. *Trials in Vaccinology* 2013; 2(1):49-52

Rotrosen E, Zaman K, Feser J, Ortiz JR, Goswami D, Sharmeen AT, Rahman M, Lewis KDC, Rahman MZ, Barin B, Brooks WA, Neuzil KM. Influenza among Young Children in Bangladesh: Clinical Characteristics and Outcomes from a Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2017; 65(11):1914-1920

Rudenko LG, Lonskaya NI, Klimov AI, Vasilieva RI, Ramirez A. Clinical and epidemiological evaluation of a live, cold-adapted influenza vaccine for 3-14-year-olds. *Bull World Health Organ* 1996; 74(1):77-84

Sasaki S, Jaimes MC, Holmes TH, Dekker CL, Mahmood K, Kemble GW, Arvin AM, Greenberg HB. Comparison of the influenza virus-specific effector and memory B-cell responses to immunization of children and adults with live attenuated or inactivated influenza virus vaccines. *J Virol* 2007; 81(1):215-228

Tanaka Y, Ueda K, Miyazaki C, Nakayama M, Kusuhara K, Okada K, Tokugawa K, Shibata R, Nishima S, Yamane N, et al. Trivalent cold recombinant influenza live vaccine in institutionalized children with bronchial asthma and patients with psychomotor retardation. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(7):600-605

Thors V, Christensen H, Morales-Aza B, Vipond I, Muir P, Finn A. The Effects of Live Attenuated Influenza Vaccine on Nasopharyngeal Bacteria in Healthy 2 to 4 Year Olds. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(12):1401-1409

Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ (clinical research ed)* 2015; 351:h6291

Weinberg A, Curtis D, Ning MF, Claypool DJ, Jalbert E, Patterson J, Frank DN, Ir D, Armon C. Immune responses to circulating and vaccine viral strains in HIV-infected and uninfected children and youth who received the 2013/2014 quadrivalent live-attenuated influenza vaccine. *Front Immunol* 2016; 7(APR)

Weinberg A, Song LY, Fenton T, Nachman SA, Read JS, Patterson-Bartlett J, Levin MJ. T cell responses of HIV-infected children after administration of inactivated or live attenuated influenza vaccines. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; 26(1):51-59

Weinberg A, Song LY, Walker R, Allende M, Fenton T, Patterson-Bartlett J, Nachman S, Kemble G, Yi TT, Defechereux P, et al. Anti-influenza serum and mucosal antibody responses after administration of live attenuated or inactivated influenza vaccines to HIV-infected children. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2010; 55(2):189-196

Zhu W, Higgs BW, Morehouse C, Streicher K, Ambrose CS, Woo J, Kemble GW, Jallal B, Yao Y. A whole genome transcriptional analysis of the early immune response induced by live attenuated and inactivated influenza vaccines in young children. *Vaccine* 2010; 28(16):2865-2876

pozostałych badań)

Nieprawidłowy rodzaj badania - porównanie LAIV z TIV w ramach badania kohortowego bez randomizacji (dla takiego porównania do raportu włączano tylko badania RCT)

Nieprawidłowa interwencja - proces produkcji szczepionki oparty na wykorzystaniu linii macierzystego wirusa (Master Donor Strains) pochodzącego z tzw. linii wirusów rosyjskich (tzw. "Russian-bakcbone", szczepy A/Leningrad/134/47/57 i B/USSRI69/60), zamiast stosowanych w ocenianej szczepionce linii Ann Arbor

Nieprawidłowa interwencja - proces produkcji szczepionki oparty na wykorzystaniu linii macierzystego wirusa (Master Donor Strains) pochodzącego z tzw. linii wirusów rosyjskich (tzw. "Russian-bakcbone", szczepy A/Leningrad/134/47/57 i B/USSRI69/60), zamiast stosowanych w ocenianej szczepionce linii Ann Arbor

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena immunogenności odpowiedzi limfocytów B u dzieci w wieku 6 miesięcy do 9 lat w ramach badania RCT porównującego TLAIV z TIV; nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa oraz skuteczności szczepienia w zakresie ryzyka zachorowania na grypę

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uczestniczyły dzieci chore na astmę, w średnim wieku 10,1 (SD: 2,5) lat w grupie TLAIV (N=20) oraz 10,4 (SD: 2,5) lat w grupie PBO (N=25); brak wyników dla dzieci w wieku 2-5 lat

Brak poszukiwanych punktów końcowych - brak oceny bezpieczeństwa, skuteczności, immunogenności szczepionki TLAIV; ocena zmiany gęstości kolonizacji bakteryjnej związanej ze szczepieniem TLAIV

Nieodpowiednia populacja - do badania włączano dzieci (2-18 lat) ze stwierdzoną alergią na białka jaja kurzego potwierdzoną przez lekarza, z reakcją anafilaktyczną na białka jaja kurzego lub ciężką, ale stabilną astmą w wywiadzie – zgodnie z ChPL Fluenz Tetra 2018 ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja) na jaja lub białka jaja kurzego (np. albuminę jaja kurzego) jest przeciwwskazaniem do podania szczepionki

Nieprawidłowa populacja - badanie przeprowadzone w populacji osób w wieku 2-25 lat: w grupie HIV(+) 10 osoby miały <9 lat (22,2%), mediana wieku 18 (IQR: 10; 23) lat, a w grupie HIV(-) 22 osoby miały <9 lat (40%), mediana wieku 10 (IQR: 7; 14) lat, nie przedstawiono wyników w podgrupach wiekowych; ocena różnic bezpieczeństwa i immunogenności QLAIV w grupach osób HIV(+) i HIV(-)

Nieodpowiednia populacja - badanie uwzględniło dzieci w wieku 5-18 lat zakażone wirusem HIV

Nieodpowiednia populacja - badanie uwzględniło dzieci w wieku 5-18 lat zakażone wirusem HIV

Brak poszukiwanych punktów końcowych - brak oceny bezpieczeństwa, skuteczności, immunogenności; w badaniu oceniano zmiany w genomie indukowane szczepieniem

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

16.4 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Andersohn 2014** Andersohn F, Bornemann R, Damm O, et al. Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine – analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. *GMS Health Technology Assessment* 2014, Vol. 10
- Breteler 2013** Breteler JK, Tam JS, Jit M, Ket JC, De Boer MR. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2013; 31(45):5168-5177
- Caspard 2016** Caspard H, Heikkinen T, Belshe RB, Ambrose CS. A systematic review of the efficacy of live attenuated influenza vaccine upon revaccination of children. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(7):1721-1727
- Caspard 2017b** Caspard H, Mallory RM, Yu J, Ambrose CS. Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015-2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(3):ofx111
- DiazGranados 2012** DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: A systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine* 2012; 31(1):49-57
- Falkenhorst 2013** Falkenhorst G, Harder T, Remies.hmidt C, Terhardt M, Zepp F, Ledig T, Wicker S, Keller-Stanislawski B, Mertens T. Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(11):1557-1564
- Jefferson 2018** Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 (2)
- Norhayati 2017** Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 (10)
- Osterholm 2012** Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(1):36-44
- Ray 2017** Ray R, Dos Santos G, Buck PO, Claeys C, Matias G, Innis BL, Bekkat-Berkani R. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. *Hum Vaccines Immunother* 2017; 13(7):1640-1652

16.1 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017b	Caspard 2016	Ray 2017	Andersohn 2014
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]									
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]									
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]									
SPEŁNIONO Włączono wyłączenie badania RCT z uzasadnieniem	SPEŁNIONO Włączano badania RCT, quasi-RCT	SPEŁNIONO Zamieszczono opisy badań pierwotnych włączanych do PS z uzasadnieniem	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Włączano badania RCT, quasi-RCT oraz CCT; autorzy zamieścili opisy badań pierwotnych włączanych do PS wraz z uzasadnieniem	SPEŁNIONO Autorzy włączali badania RCT oraz obserwacyjne, ponieważ skuteczność szczepionek przeciwko grypie jest często oceniana w badaniach kohortowych lub kliniczno-kontrolnych	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączono badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne – nie uzasadniono wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	SPEŁNIONO Do przeglądu włączano tylko badania RCT	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]									
SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Embase, Cochrane, Central Register of Controller Trials, Cochrane Database of Systematic</i>	SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>Medline, Embase</i> Ponadto, przeszukiwano badania prezentowane na większych medyc-	SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, Cumulative Index to</i>	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy: <i>Medline</i>	SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, WHO International</i>	SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Embase, Cochrane</i> Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy: <i>Medline</i> Dodatkowo przeglądano strony internetowe agencji rządowych oraz agencji zdrowia publicznego	SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy: <i>PubMed, Embase</i>	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy: <i>PubMed</i>	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie zawarli informacji dotyczącej przeszukiwanych baz

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

<i>Falkenhorst 2013</i>	<i>DiazGranados 2012</i>	<i>Norhayati 2017</i>	<i>Osterholm 2012</i>	<i>Jefferson 2018</i>	<i>Breteler 2013</i>	<i>Caspard 2017b</i>	<i>Caspard 2016</i>	<i>Ray 2017</i>	<i>Andersohn 2014</i>
<i>Review</i> Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji.	nnych konferencjach przeprowadzonych w latach 2009, 2010 i 2011. Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji	<i>Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Web of Science, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov</i> Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji oraz kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi produkującymi szczepionki przeciwko grypie w celu identyfikacji badań w toku.		<i>Clinical Trials Registry Platform, Clinicaltrials.gov</i> Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji, portal <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i> oraz kontaktowano się z firmami produkującymi szczepionki oraz autorami badań w celu uzyskania informacji na temat innych badań opublikowanych i w toku			w krajach dystrybuujących LAIV		

Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]

SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Autorzy podali, że przegląd systematyczny został przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy
------------------	--	------------------	--	------------------	------------------	------------------	--	------------------	--

Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]

NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
----------------------	----------------------	------------------	----------------------	------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	------------------

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

<i>Falkenhorst 2013</i>	<i>DiazGranados 2012</i>	<i>Norhayati 2017</i>	<i>Osterholm 2012</i>	<i>Jefferson 2018</i>	<i>Breteler 2013</i>	<i>Caspard 2017b</i>	<i>Caspard 2016</i>	<i>Ray 2017</i>	<i>Andersohn 2014</i>
Nie podano takich informacji	Nie podano takich informacji		Nie podano takich informacji		Nie podano takich informacji		Nie podano takich informacji	Nie podano takich informacji	Autorzy podali, że przegląd systematyczny został przeprowadzony przez dwóch niezależny badaczy
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]									
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]									
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]									
SPEŁNIONO RoB oceniano z wykorzystaniem narzędzia GRADE	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO RoB oceniane z wykorzystaniem narzędzia opisanego w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO RoB oceniane z wykorzystaniem narzędzia opisanego w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>	SPEŁNIONO RoB oceniane z wykorzystaniem narzędzia opisanego w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> . NOS (<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>) została użyta do oceny RoB badań kohortowych i kliniczno-	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Jakość badania oceniano przy użyciu narzędzia GRADE	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Jakość badań oceniano przy użyciu narzędzia <i>German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care</i>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017b	Caspard 2016	Ray 2017	Andersohn 2014
kontrolnych.									
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]									
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]									
NIE SPEŁNIONO W opracowaniu nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie	SPEŁNIONO W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I^2	SPEŁNIONO Heterogeniczność oceniano w dwóch krokach: ocena oczywistych heterogeniczności porównując populacje, metodykę, interwencje oraz punkty końcowe, a następnie ocena heterogeniczności statystycznej w teście I^2	SPEŁNIONO W przeglądzie testowano homogeniczność wyników OR za pomocą statystyki testowej Breslow-Day	SPEŁNIONO W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I^2	SPEŁNIONO W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I^2 ($I^2 > 40\%$)	NIE SPEŁNIONO W opracowaniu nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]									
SPEŁNIONO Przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych	SPEŁNIONO Wśród włączonych badań w 2 stwierdzono wysokie ryzyko błędu systematycznego	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych	SPEŁNIONO Autorzy przeprowadzili analizę potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych. 6 z badań RCT oceniono na niskie ryzyko błędu systematycznego, RoB w 5 RCT oceniono jako niejasne w	SPEŁNIONO W 14 badaniach RoB oceniono jako wysokie w zakresie dwóch domen	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017b	Caspard 2016	Ray 2017	Andersohn 2014
------------------	-------------------	----------------	----------------	----------------	---------------	---------------	--------------	----------	----------------

zakresie przynajmniej 1 domeny, a w 5 RoB oceniono na wysokie

Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]

SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach, ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie.	Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	Do badania włączono w większości badania, których ryzyko RoB oceniono na niskie. Dwa badania zakwalifikowane do analizy oszacowano na wysokie ryzyko błędu systematycznego w zakresie niekompletności publikowanych wyników (<i>incomplete outcome data</i>)	Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	Do badania włączono badania, które oceniono na wysokie ryzyko pod względem możliwości wystąpienia błędu systematycznego. W poszczególnych częściach raportu dotyczących opisu badań włączonych do przeglądu autorzy odnosili się do RoB.	Większość z włączonych do analizy badań cechowała się wysokim ryzykiem błędu systematycznego, szczególnie w zakresie przeprowadzonej randomizacji oraz zaślepienia	Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	Jakość badań oceniano przy użyciu narzędzia GRADE	Brak oceny jakości metodologicznej badania	Jakość badań oceniano przy użyciu narzędzia <i>German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care</i>

Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]

SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wszystkie zakwalifikowane do przeglądu badania miały niską ocenę RoB. Autorzy zaznaczyli, że metaanaliza została przeprowadzona osobno dla dzieci < 6 roku życia i starszych ze	Autorzy zaznaczyli obecność heterogeniczności w poszczególnych wynikach i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu	Autorzy zaznaczyli obecność heterogeniczności w poszczególnych wynikach i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu	W dyskusji nie odniesiono się do heterogeniczności w poszczególnych wynikach i nie przedyskutowano jej wpływu na wnioski przeglądu	W przeglądzie nie przedyskutowano heterogeniczności poszczególnych wyników	W przeglądzie przedyskutowano obecność heterogeniczności poszczególnych wyników oraz jej wpływ na wnioski z przeglądu	W przeglądzie nie przedyskutowano heterogeniczności poszczególnych wyników	Brak takiej oceny	Brak takiej oceny	Brak takiej oceny

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017b	Caspard 2016	Ray 2017	Andersohn 2014
względę na znaczną heterogeniczność grup.									
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]									
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.	Zaplanowano wizualną oceną ryzyka błędu publikacji za pomocą wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) oraz testu Eggera.	Zaplanowano wykonanie wykresu lejkowego „ <i>funnel plot</i> ” w celu oceny ryzyka RoB publikacji, jednak ze względu na to, że w poszczególnych porównaniach uwzględniono zbyt małą liczbę badań, taka ocena nie była możliwa.	Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.	Ze względu na ograniczoną liczbę badań w zakresie poszczególnych porównań, ocena RoB publikacji nie miała zastosowania.	Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.		Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]									
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania	Autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania	Autorzy nie zgłosili żadnego konfliktu interesów	Autorzy nie zgłosili żadnego konfliktu interesów	Autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania	Autorzy nie zgłosili żadnego konfliktu interesów	Autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania	Autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania	Autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania	Autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	WYSOKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

16.2 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Bandell A, Woo J, Coelingh K. Protective efficacy of live-attenuated influenza vaccine (multivalent, Ann Arbor strain): A literature review addressing interference. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10(8):1131-1141
- Bandell AR, Simoes EA. Live attenuated influenza vaccine tetravalent: a clinical review. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(7):963-973
- Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, McLean HQ. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(8):942-951
- De Graaf H, Faust SN. Fluarix quadrivalent vaccine for influenza. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(8):1055-1063
- Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 (8):CD004879
- Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (2)
- Morimoto N, Takeishi K. Change in the efficacy of influenza vaccination after repeated inoculation under antigenic mismatch: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2018; 36(7):949-957
- Principi N, Esposito S. Protection of children against influenza: Emerging problems. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):750-757
- Prutsky GJ, Domecq JP, Elraiyah T, Wang Z, Grohskopf LA, Prokop LJ, Montori VM, Murad MH. Influenza vaccines licensed in the United States in healthy children: A systematic review and network meta-analysis (Protocol). *Syst Rev* 2012; 1(1)
- Schotsaert M, Garcia-Sastre A. Inactivated influenza virus vaccines: the future of TIV and QIV. *Curr Opin Virol* 2017; 23:102-106
- Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, Tashkandi M, Bauch CT, Loeb M. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: A systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 (1):CD012805
- Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); przegląd literatury na temat skuteczności żywych atenuowanych szczepionek przeciw grypie (multiwalentny szczep Ann Arbor)
- Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); przegląd literatury na temat QLAIV i ogółem żywych szczepionek atenuowanych
- Przegląd systematyczny z metaanalizą; ocena efektywności szczepionki przeciw grypie; wykluczano badania ze szczepionką LAIV
- Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); opis czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Fluarix quadrivalent w porównaniu do trzywalentnych szczepionek zawierających te same szczepy
- Przegląd systematyczny Cochrane - szczepienie przeciw grypie celem jej zapobiegania u zdrowych dzieci; opublikowany jest nowszy przegląd (Jefferson 2018)
- Przegląd systematyczny Cochrane - szczepienie przeciw grypie celem jej zapobiegania u zdrowych dzieci; opublikowany jest nowszy przegląd (Jefferson 2018)
- Przegląd systematyczny z metaanalizą; zbadanie wpływu wielokrotnych szczepień przeciw grypie na ryzyko wystąpienia grypy u osób pozostających pod opieką medyczną (MAI, z ang. *medically-attended influenza*) i ostrej niewydolności oddechowej (ARI, z ang. *acute respiratory illness*) zgodnie z dopasowaniem antygenowym między szczepami wirusa i krążącymi wirusami; porównanie w obrębie osób szczepionych w dwóch kolejnych sezonach (grupa szczepienia wielokrotnego) i osób szczepionych w aktualnym sezonie, ale nie szczepionych w sezonie poprzednim (grupa pojedynczego szczepienia) - porównanie nie oceniane w ramach niniejszego raportu
- Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano kryteriów włączenia publikacji, nie podano informacji o tym, że wykonano przegląd systematyczny); aktualizacja dowodów naukowych dotyczących ochrony niemowląt przed grypą poprzez szczepienia matek w trakcie ciąży; opis szczepionek LAIV i ich skuteczności w kolejnych sezonach grypowych, porównanie skuteczności wobec szczepionek inaktywowanych i opis zaleceń i rekomendacji poszczególnych krajów (USA, Kanada, UK) wobec ich stosowania u dzieci; nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych dotyczących efektywności szczepionek w poszczególnych badaniach, ani zestawienia wyników
- Protokół przeglądu systematycznego z metaanalizą mający na celu ocenę szczepionek przeciw grypie zarejestrowanych w USA u zdrowych dzieci
- Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); porównanie trzywalentnych i czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (TIV i QIV) z żywą atenuowaną szczepionką przeciw grypie (LAIV)
- Przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu porównanie skuteczności szczepionki przeciw grypie przeciwko niedopasowanym i dopasowanym szczepom w populacji osób bez ograniczenia na wiek; przegląd nie miał na celu porównania skuteczności żywej atenuowanej szczepionki przeciw grypie ze szcze-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

analysis. BMC Med 2013; 11(1)

Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, King C, Chiu C, Isaacs D, Macartney KK. Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy. Clin Infect Dis 2017; 65(5):719-728

pienką inaktywowaną (TLAIV vs TIV); żadne z włączonych badań nie dotyczyło czterowalentnej żywej atenuowanej szczepionki przeciw grypie (QLAIV)

Przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę szczepionek sezonowych przeciw grypie LAIV i/lub TIV (mono-, dwu-, trzy- i czterowalentne) w populacji dzieci (0,5 do <18 lat), bez ograniczenia rodzaju badań na RCT; włączono jedno badanie oceniające QLAIV (Pebody 2015), ale nie przedstawiono z niego wyników

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

16.3 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 25 stycznia 2019 roku.

Tabela 120. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	("caiv-t"[all] OR caiv[all])	109
2	(laiv[all] OR tlaiv[all])	485
3	flumist[all]	93
4	fluenz[all]	4
5	"cold-adapted"[all]	2047
6	live attenuated[all]	6779
7	intranasal[all]	26121
8	(#5 OR #6 OR #7)	34082
9	influenza[all] OR antiinfluenza[all] OR "anti-influenza"[all]	100440
10	(vaccination[all] OR vaccine[all])	351938
11	(#9 AND #10)	34453
12	(#8 AND #11)	2602
13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	649
14	(#12 OR #13)	2715
15	randomized controlled trial[pt]	475437
16	random allocation[mh]	97389
17	random*[tiab]	1024788
18	controlled[tiab]	697221
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	1591605
20	#14 AND #19	352
21	quadrivalent[all] OR qiv[all]	2392
22	tetra[all]	59195
23	(#21 OR #22)	61582
24	#14 AND #23	80
25	#20 OR #24	424
26	qlaiv[all] OR "caiv-q"[all]	7
27	effectiveness[all]	407646
28	(#14 AND #27)	233

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
29	(#25 OR #26 OR #28)	580

Tabela 121. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	(laiv OR tlaiv) AND [embase]/lim	517
2	('caiv-t' OR caiv) AND [embase]/lim	122
3	flumist AND [embase]/lim	624
4	fluenz AND [embase]/lim	52
5	'cold adapted' AND [embase]/lim	1538
6	live AND attenuated AND [embase]/lim	10959
7	intranasal AND [embase]/lim	45678
8	#5 OR #6 OR #7	56683
9	(influenza OR antiinfluenza OR 'anti influenza') AND [embase]/lim	109477
10	(vaccination OR vaccine) AND [embase]/lim	343940
11	#9 AND #10	43892
12	#8 AND #11	3978
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1185
14	#12 OR #13	4300
15	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	422917
16	randomization:de AND [embase]/lim	51880
17	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1152640
18	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	745574
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	1625451
20	#14 AND #19	398
21	(quadrivalent OR qiv) AND [embase]/lim	2302
22	tetra AND [embase]/lim	47810
23	#21 OR #22	50088
24	#14 AND #23	128
25	#20 OR #24	516
26	(qlaiv OR 'caiv q') AND [embase]/lim	9
27	effectiveness AND [embase]/lim	620262
28	#14 AND #27	397

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
29	#25 OR #26 OR #28	810

Tabela 122. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	laiv OR tlaiv	130
2	'caiv-t' OR caiv	52
3	flumist	37
4	fluenz	3
5	'cold-adapted'	136
6	live attenuated	1159
7	intranasal	5719
8	#5 OR #6 OR #7	6764
9	influenza OR antiinfluenza OR 'anti-influenza'	5878
10	vaccination OR vaccine	18329
11	#9 AND #10	3378
12	#8 AND #11	446
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4	190
14	#12 OR #13	470
15	qlaiv OR 'caiv-q'	7
16	#14 OR #15	470

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

16.4 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 123. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Block 2012*.

Block 2012 (NCT01091246)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym
Zaślepienie	podwójne zaślepienie
Skala Jadad	5 (R2, B2, W1) Klasyfikacja AOTMiT IIA
Liczba ośrodków	97 (USA) Sponsor MedImmune
Okres obserwacji	różny – miano przeciwciał oceniano po 1 dawce szczepionki wśród pacjentów 9-17 lat oraz po miesiącu od 2 dawki szczepionki w przypadku dzieci w wieku 2-8 lat
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że potrzebne będzie zakwalifikowanie 2300 uczestników, w tym 500 w wieku 9-17 lat (1 dawka) oraz 1800 w wieku 2-8 lat (2 dawki), aby wykazać z > 92% mocą statystyczną immunologicznej nie mniejszej skuteczności QLAIV względem TLAIV oraz do wykrycia z > 98% mocą statystyczną zdarzeń niepożądanych występujących z częstością 0,3%. W obliczeniach szacujących wielkość populacji docelowej założono, że uda się uzyskać dane w 85% przypadków, że GMTR pomiędzy analizowanymi grupami wyniesie ≤1,1, oraz że odchylenie standardowe dla logarytmu miana przeciwciał dla danego szczepu wyniesie 1,4.
Analiza statystyczna	<p>Ocena średniego miana przeciwciał została przedstawiona w postaci wartości średniej geometrycznej miana przeciwciał po podaniu szczepionki (GMT) oraz wielokrotności wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu (GMFR)</p> <p><u>Analiza w podgrupach:</u> autorzy przedstawili wyniki skuteczności w podgrupie uczestników, którzy wyjściowo byli seronegatywni</p>
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena średniego miana przeciwciał – GMT oraz GMFR, stosunek wartości w grupie otrzymującej szczepionkę TLAIV do grupy QLAIV <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi – definiowane jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał w stosunku do wartości wyjściowej, odpowiednio u pacjentów wyjściowo seronegatywnych i pacjentów bez seronegatywności odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał ≥32 Ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	
	<ul style="list-style-type: none"> Czterowalentna szczepionka żywa atenuowana (QLAIV) zawierała szczepy: <ul style="list-style-type: none"> A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007 A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007 B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004 B/Yamagata – B/Florida/4/2006 Trójwalentna szczepionka inaktywowana Yam (TLAIV Yam) zawierała szczepy: <ul style="list-style-type: none"> A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007 A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007 B/Yamagata – B/Florida/4/2006 Trójwalentna szczepionka inaktywowana Vic (TLAIV Vic) zawierała szczepy:

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Block 2012 (NCT01091246)

- A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007
- A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007
- B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004

Wszystkie podawane szczepionki zawierały $10^{7,0\pm 0,5}$ jednostek danego szczepu wirusa, dostarczanych do organizmu osoby szczepionej przez aplikację 0,1 ml aerozolu do każdego nozdrza.

Wszystkie szczepionki trójwalentne stosowane były w identycznej postaci, dzięki czemu możliwe było utrzymanie zaślepienia.

Dzieci w wieku 2-8 lat otrzymywały 2 dawki szczepionki w odstępie miesiąca, pozostali (9-17) 1 dawkę.

Populacja					
Kryteria włączenia	▪ wiek 2-17 lat				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • upośledzenie układu odpornościowego • przewlekłe schorzenia skutkujące hospitalizacją w ciągu roku poprzedzającego badanie • zmiana przyjmowanych leków lub przepisanie nowych opartych na immunoglobulinach, lub otrzymanie preparatów krwiopochodnych w ciągu 90 dni poprzedzających badanie • przepisanie szczepionek, leków eksperymentalnych, leków przeciwwirusowych z aktywnością względem wirusa grypy oraz salicylanów w poprzednim miesiącu • ciąża lub karmienie piersią • aktywne ostre schorzenia, w tym z gorączką • dzieci z astmą w wywiadzie, oraz dzieci < 5 roku życia z nawracającymi świstami oddechowymi 				
Charakterystyka populacji[^]	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)
QLAIV, N = 1085	5,0 (2,0)	540 (49,8)	731 (67,4)	120 (11,1)	773 (71,2)
TLAIV*, N = 723	5,1 (2,0)	358 (49,5)	507 (70,1)	71 (9,8)	517 (71,5)
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów w obu fazach leczenia były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.				

[^] przedstawiono charakterystykę populacji dzieci w wieku od 2 do 8 lat;

* dane połączonych ramion dla obu wariantów szczepionki trójwalentnej.

Przeptyw pacjentów	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie szczepionki	Przedwczesne zakończenie badania
QLAIV	2479	1385	1382 (99,8%)	35 (2,5%)
TLAIV Yam		464	463 (99,8%)	16 (3,4%)
TLAIV Vic		463	460 (99,4%)	13 (2,8%)
Ogółem		2312	2305 (99,7%)	64 (2,8%)

przyczyny przedwczesnego zakończenia badania: utrata z obserwacji, wycofanie zgody w wyniku AEs, inne

Wyniki**Analiza skuteczności****Ocena średniego miana przeciwciał**

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Block 2012 (NCT01091246)

Punkt końcowy		A/H1N1	A/H3N2	B/Yamagata	B/Victoria
Średnie miano przeciwciał, GMT; TLAIV vs QLAIV	Wszyscy pacjenci	1,07 (0,98; 1,16)	1,04 (0,94; 1,14)	1,21 (1,07; 1,37)	1,05 (0,93; 1,18)
	Wyjściowo seronegatywni	1,16 (1,08; 1,24)	1,03 (0,95; 1,11)	1,32 (1,11; 1,56)	1,08 (0,92; 1,25)
Średnie miano przeciwciał, GMFR; TLAIV vs QLAIV	Wszyscy pacjenci	1,07 (1,01; 1,13)	0,99 (0,94; 1,03)	1,13 (1,01; 1,27)	0,99 (0,87; 1,09)
	Wyjściowo seronegatywni	1,16 (1,02; 1,31)	1,03 (0,89; 1,18)	1,34 (1,03; 1,71)	1,13 (0,88; 1,42)

Odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 – autorzy podali, że odsetki osób spełniających powyższe kryteria był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne istotne różnice odnotowano dla miana przeciwciał przeciwko antygenowi B Yamagata – odsetek osób z mianem przynajmniej 32 był niższy wśród pacjentów szczepionych QLAIV w porównaniu do tych szczepionych TLAIV, 76% vs 82%, różnica -6% (95% CI: -9,2; -0,6). Pomimo istotności, różnica była stosunkowo niewielka, a większość pacjentów otrzymujących QLAIV uzyskiwała miano ≥ 32 .

Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi

Oceniany antygen	Serokonwersja/ seroodpowiedź	QLAIV	TLAIV Yam	TLAIV VIC
A/H1N1	Wszyscy pacjenci (95% CI)	6,3 (4,7; 7,34)		8,2 (6,33; 9,88)
A/H3N2		3,9 (2,78; 4,89)		3,6 (2,4; 4,99)
B/Yamagata		43,4 (40,48; 46,52)	44,9 (40,1; 49,6)	14,2 (10,84; 17,55)
B/Victoria		39,1 (36,35; 41,63)	17,2 (13,53; 20,82)	38,4 (33,77; 43,07)
A/H1N1	Wyjściowo seronegatywni (95% CI)	14,6 (11,22; 17,84)		19,6 (15,6; 24,08)
A/H3N2		9,9 (6,81; 3,14)		11,1 (7,39; 15,44)
B/Yamagata		83 (79,23; 86,14)	84,8 (78,37; 89,69)	25,7 (18,51; 33,19)
B/Victoria		68,8 (64,27; 72,61)	24,2 (17,55; 31,46)	73,6 (65,8; 80,19)

Analiza bezpieczeństwa*

AEs	QLAIV, n/N (%)	TLAIV n/N (%)
AEs ogółem	483/1076 (44,9)	310/716 (43,3)
AEs po 1 dawce	215/1076 (20,0)	165/716 (23,0)
AEs po 2 dawce	140/1076 (13,0)	122/716 (17,0)
Gorączka $\geq 38,0$	55/1076 (5,1)	22/716 (3,1)
Gorączka $\geq 38,5$	31/1076 (2,9)	10/716 (1,4)
Gorączka $\geq 39,0$	13/1076 (1,2)	2/716 (0,3)
Gorączka $\geq 39,5$	4/1076 (0,4)	1/716 (0,1)
Katar	340/1076 (31,6)	201/716 (28,1)
Kaszel	164/1076 (15,2)	111/716 (15,5)
Zmniejszona aktywność	91/1076 (8,5)	56/716 (7,8)
Ból głowy	90/1076 (8,4)	64/716 (8,9)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Block 2012 (NCT01091246)

Ból gardła	77/1076 (7,2)	47/716 (6,6)
Zmniejszenie apetytu	57/1076 (5,3)	42/716 (5,9)
Ból mięśni	40/1076 (3,7)	28/716 (3,9)

* analiza bezpieczeństwa dla grupy wiekowej 2-8 lat.

Uwagi

- randomizacja przeprowadzona komputerowo przy użyciu systemu głosowego ze stratyfikacją uwzględniającą wiek uczestników: grupa 2-8 lat oraz 9-17 lat
- randomizacja przeprowadzona w stosunku 3:1:1 (QLAIV:TLAIV YAM:TLAIV VIC)
- podwójne zaślepienie: uczestnicy, badacze oraz pracownicy firmy sponsorującej byli zaślepieni aż do zakończenia badania
- rekrutacja do badania trwała od 29 marca 2010 do 12 maja 2010, obserwację pacjentów zakończono 27 grudnia 2010

Tabela 124. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Belshe 1998*.

Belshe 1998 (Belshe 1998, Belshe 2000, Belshe 2000a, Block 2009, Block 2011, Piedra 2002, Ambrose 2014a) AV006**Metodyka**

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją		
Zaślepienie	podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	4 (R2; B2; W0)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	granty (N01-AI-45250, N01-AI-45248, N01-AI-45251, N01-AI-25135, N01-AI-45252, and N01-AI-45249) z <i>National Institutes of Health</i> oraz <i>Aviron</i>
Okres obserwacji	2 sezony grypowe		
Oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono		
Analiza statystyczna	<p>Ocena skuteczności: różnica punktowa wyliczana z równania $100 \times (1 - \text{ryzyko względne}) = 100 \times (1 - P_v/P_p)$, gdzie P_v i P_p oznaczały odsetki osób z grup TLAIV i PBO; 95% przedziały ufności wyznaczano za pomocą metody Koopma; stosowano równanie logistyczne uogólnione z wymienną macierzą kowariancji, aby wykluczyć możliwość wpływu efektu w obrębie rodzin na wyniki, ponieważ w wielu przypadkach do badania włączono więcej niż jednego członka rodziny; raportowano dwustronne wartości p.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa: raportowano wartość p z dopasowaniem na poprawkę Bonferroniego w celu uwzględnienia porównań wielokrotnych prowadzonych dla dni 1-10; przedziały ufności wyznaczane za pomocą regresji Poisson'a z przesunięciem uwzględniającym okres obserwacji; procentowa zmiana częstości wyliczana z równania $100 \times (1 - \text{częstość epizodów})$</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego • immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie) 		

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Belshe 1998 (Belshe 1998, Belshe 2000, Belshe 2000a, Block 2009, Block 2011, Piedra 2002, Ambrose 2014a) AV006

- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (*Aviron*) zawierająca szczepcy:

- 1. sezon:
 - A/Texas/36/91-like (H1N1)
 - A/Wuhan/359/95-like (H3N2)
 - B/HongKong/330/2001

każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{6,7}$ jednostek danego szczepu wirusa; szczepionka podawano donosowo 1 lub 2 dawki (kohorty badania); 2 dawka była podawana około 60 dni po 1 (± 14 dni)

- 2. sezon:
 - A/Shenzhen/227/95 (H1N1)
 - A/Wuhan/359/95-like (H3N2)
 - B/Harbin/7/94

każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7,0}$ jednostek danego szczepu wirusa; w 2. sezonie podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub PBO, zgodnie z wyjściowym przypisaniem do grup

PBO: płyn omocznioowy jajka, zawierający sacharozę, fosforany i glutaminian, który był pod względem wyglądu i zapachu nierozróżnialny ze szczepionką

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 15-71 miesięcy • dobry stan zdrowia 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła choroba, która jest wskazaniem do zastosowania szczepionki inaktywowanej • alergia na jajka 				
Charakterystyka populacji ^a	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)
1. sezon					
TLAIV (N = 1070)	43,0 (16,6)	499 (47%)	906 (85%)	<ul style="list-style-type: none"> • rasa czarna: 93 (9%) • inna rasa: 23 (2%)¹ 	bd.
PBO (N = 532)	41,5 (16,5)	260 (49%)	449 (84%)	<ul style="list-style-type: none"> • rasa czarna: 52 (10%) • inna rasa: 10 (2%)¹ 	bd.
2. sezon					
TLAIV (N = 917)	54,8 (16,7)	425 (46%)	787 (86%)	<ul style="list-style-type: none"> • rasa czarna: 75 (8%) • inna rasa: 19 (2%)² 	bd.
PBO (N = 441)	53,2 (16,5)	216 (49%)	377 (85%)	<ul style="list-style-type: none"> • rasa czarna: 43 (10%) • inna rasa: 8 (2%)² 	bd.
Wyjściowe różnice między grupami	nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wieku, płci, rasie, podleganiu opiece dziennej oraz proporcji dzieci i dorosłych zamieszkujących we wspólnym gospodarstwie domowym				
1 – odpowiednio dla grup TLAIV i PBO liczby i odsetki dzieci rasy hiszpańskiej oraz azjatyckiej wyniosły: 38 (4%) i 10 (1%) oraz 17 (3%) i 4 (1%)					
2 – odpowiednio dla grup TLAIV i PBO liczby i odsetki dzieci rasy hiszpańskiej oraz azjatyckiej wyniosły: 29 (3%) i 7 (0,7%) oraz 12 (3%) i 1 (0,2%)					

Przepływ pacjentów nie odnaleziono informacji na temat przepływu pacjentów

Wyniki

Analiza skuteczności

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
---	----------------	--------------	-------------

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Belshe 1998 (Belshe 1998, Belshe 2000, Belshe 2000a, Block 2009, Block 2011, Piedra 2002, Ambrose 2014a) AV006

sezon 1, wszystkie szczepiny dopasowane	ITT ¹	14 ³ /1070 (bd.)	94/532 (bd.)	93% (87%; 96%) ³ ; IS
	24-71 mies., 2 dawki szczepienia, PP ²	bd./713 (bd.)	bd./335 (bd.)	93% (87%; 96%); IS
sezon 1, wszystkie szczepiny bez względu na dopasowanie	ITT ¹	14 ³ /1070 (bd.)	94/532 (bd.)	93% (87%; 96%) ³ ; IS
sezon 2, wszystkie szczepiny dopasowane	ITT ⁴	bd.	bd.	100% (63,1%; 100%); IS
	ITT ⁵	15/917 (bd.)	56/441 (bd.)	87% (78%; 93%); IS
sezon 2, wszystkie szczepiny bez względu na dopasowanie	26-85 mies., 2 dawki w 1 sezonie ⁶	bd.	bd.	86,7% (76,5%; 92,5%); IS
	26-85 mies., 1 dawka w 1 sezonie ⁶	bd.	bd.	100% (54,9%; 100,0%); IS

1 – skuteczność szczepionki między pacjentami w kohorcie z jedną dawką szczepienia w 1 sezonie, a z kohortą z dwiema dawkami była porównywalna, odpowiednio 89% (95% CI: 65%; 96%) vs 94% (95% CI: 88%; 97%);

2 – w publikacji *Block 2009* odnaleziono dane dla tych badań, które prezentowały wyniki dla pierwszego sezonu w populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące, którzy otrzymały 2 dawki szczepienia;

3 – dane z publikacji *Belshe 2000*, liczba ta jest o jednego chorego mniejsza niż w publikacji *Belshe 1998* – wykazano, że przypadek grypy nie był odpowiednio potwierdzony;

4 – dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2018*);

5 – dane z publikacji *Belshe 2000*;

6 – dane z publikacji *Block 2009*.

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego		TIAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
ogółem	sezon 1, wszystkie epizody ¹	265/854 (31,0%)	160/417 (38,4%)	20,0% (0,6%; 35,6%); IS
	sezon 2, wszystkie epizody	143/747 (19,1%)	84/362 (23,2%)	18,3% (-8,6%; 38,6%)

1 – na podstawie liczebności przyjęto, że analiza została przeprowadzona w populacji PP

W publikacji *Ambrose 2014a* podano informację na temat skuteczność porównania TIAIV vs PBO z badania *Belshe 1998*, uwzględniając podział na różne rodzaje grypy – umiarkowana/ciężka lub łagodna. Skuteczność szczepionki była dla nich porównywalna i wyniosła odpowiednio 95,4% (95% CI: 88,5%; 98,1%) i 91,4% (95% CI: 77,9%; 96,7%) w sezonie 1 i 88,5% (95% CI: 77,4%; 94,9%) i 84,2% (95% CI: 56,7%; 94,3%) w sezonie 2.

Analiza bezpieczeństwa			
	AEs	TIAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)
1. sezon, po podaniu 1 dawki	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	bd./1070 (58%)	bd./532 (47%)
	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs ¹	bd./1070 (27,0%)	bd./532 (18,0%)
	Gorączka ²	bd./1070 (15%)	bd./532 (11%)
	Gorączka ² uznana za łagodne AEs ¹	bd./1070 (6,5%)	bd./532 (1,6%)
	Gorączka > 38,3°C w 2 dniu	20/1070 (1,9%)	4/532 (0,8%)
	Zmniejszona aktywność (apatia)	bd./1070 (16%)	bd./532 (12%)
	Ból brzucha	19/1070 (bd.)	1/532 (bd.)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Belshe 1998 (Belshe 1998, Belshe 2000, Belshe 2000a, Block 2009, Block 2011, Piedra 2002, Ambrose 2014a) AV006

	Zapalenie ucha środkowego ³	bd./1070 (1,87%)	bd./532 (1,13%)
	Zapalenie ucha środkowego ⁴	bd./bd. (1,9%)	bd./bd. (0,9%)
	SAEs	4/1070 (bd.)	1/532 (bd.)
1. sezon, po poda- niu 2 dawki	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs ¹	bd./1070 (23,0%)	bd./532 (21%)
	Gorączka ² uznana za łagodne AEs ¹	bd./1070 (1,1%)	bd./532 (0,8%)
	Zapalenie ucha środkowego ³	bd./1070 (3,16%)	bd./532 (2,39%)
	Zapalenie ucha środkowego ⁴	bd./bd. (3,2%)	bd./bd. (1,9%)
2 sezon	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs ¹	bd./917 (19,0%)	bd./917 (14,0%)
	Gorączka ² uznana za łagodne AEs ¹	bd./917 (2,0%)	bd./917 (1,8%)
	Zapalenie ucha środkowego ³	bd./917 (1,53%)	bd./917 (1,36%)
	Zapalenie ucha środkowego ⁴	bd./bd. (1,3%)	bd. (0,4%)

1 – dane przedstawiono w publikacji *Belshe 2000*;

2 – gorączkę zdefiniowano jako temperaturę w pachwinie powyżej 37,6°C (99,6°F), temperaturę w ustach powyżej 37,7°C (100,0°F) lub temperaturę w odbycie powyżej 38,1°C (100,6°F);

3 – dane przedstawiono w publikacji *Belshe 2000a*;

4 – dane przedstawiono w publikacji *Block 2011*.

Ocena objawów występujących u pacjentów pomiędzy 0 a 10 dniem po podaniu szczepionki ¹	TLAIV vs PBO, OR (95% CI)		
	pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki	pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki	drugi sezon
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	1,61 (1,30; 1,99); IS	1,29 (1,02; 1,65); IS	1,01 (0,8; 1,28)
Ból gardła	1,24 (0,85; 1,8)	0,79 (0,48; 1,28)	1,17 (0,78; 1,75)
Kaszel	0,95 (0,76; 1,21)	1,12 (0,87; 1,44)	0,92 (0,7; 1,19)
Wymioty	1,78 (1,05; 3,01); IS	1,52 (0,9; 2,56)	1,23 (0,7; 2,16)
Ból mięśni	2,0 (1,10; 3,65); IS	1,55 (0,66; 3,67)	0,75 (0,39; 1,42)
Ból głowy	1,17 (0,77; 1,78)	0,82 (0,48; 1,4)	1,26 (0,82; 1,95)
Dreszcze	1,14 (0,65; 2,01)	1,1 (0,55; 2,19)	1,18 (0,61; 2,29)
Zmniejszenie aktywności (apatia)	1,33 (0,98; 1,81)	1,04 (0,72; 1,48)	0,9 (0,63; 1,28)
Drażliwość	1,1 (0,86; 1,41)	0,9 (0,66; 1,23)	0,92 (0,67; 1,27)
Gorączka ²	1,52 (1,11; 2,07); IS	1,06 (0,72; 1,55)	1,23 (0,84; 1,81)
Gorączka ³	1,24 (0,8; 1,92)	0,84 (0,5; 1,41)	1,73 (0,96; 3,13)
Jakiegokolwiek objawy ⁴	1,56 (1,24; 1,97); IS	1,40 (1,09; 1,8); IS	1,03 (0,81; 1,3)

1 – dane przedstawiono w publikacji *Piedra 2002*;

2 – gorączkę zdefiniowano jako temperaturę w odbycie/uchu powyżej 38,1°C (100,6°F), temperaturę w ustach powyżej 37,7°C (100,0°F) lub temperaturę w pachwinie powyżej 37,6°C (99,6°F);

3 – gorączkę zdefiniowano jako temperaturę w odbycie/uchu powyżej 38,7°C (101,6°F), temperaturę w ustach powyżej 38,3°C (101,0°F) lub temperaturę w pachwinie powyżej 38,1°C (100,6°F);

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Belshe 1998 (Belshe 1998, Belshe 2000, Belshe 2000a, Block 2009, Block 2011, Piedra 2002, Ambrose 2014a) AV006
4 – jakikolwiek objaw/oznaka lub gorączka²

Zużycie leków ¹	pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki		pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki		drugi sezon	
	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)
Antybiotyki	50/1070 (4,7%)	18/532 (3,4%)	58/854 (6,8%)	26/418 (6,2%)	46/917 (5,0%)	22/441 (5,0%)
Leki przeciwgorączkowe ²	251/1070 (23,5%)	88/532 (16,5%)	109/854 (12,8%)	63/418 (15,1%)	134/917 (14,6%)	64/441 (14,5%)
Leki przeciwhistaminowe ³	215/1070 (20,1%)	101/532 (19,0%)	174/854 (20,4%)	88/418 (21,1%)	164/917 (17,9%)	71/441 (16,1%)

1 – dane przedstawiono w publikacji *Piedra 2002*;2 – w publikacji *Belshe 2000a* przedstawiono inne odsetki pacjentów wymagających zastosowania leków przeciwgorączkowych, odpowiednio 22,0% vs 15,0% w grupie TLAIV vs PBO;

3 – leki przeciwhistaminowe/ leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa/ środki przeciwkaszlowe.

Uwagi

- randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) w stosunku 2:1, z uwzględnieniem sekwencji randomizacji w przygotowywaniu i etykietowaniu materiałów oraz by każde dziecko otrzymało kolejne dostępne miejsce w danym ośrodku badawczym (każde dziecko było randomizowane indywidualnie)
- podwójne zaślepienie utrzymywane poprzez podawanie placebo nie rozróżnialnego od szczepionki pod względem wyglądu i zapachu; informacji o zaślepieniu osób oceniających
- pacjenci z grupy dwóch dawek byli szczepieni najpierw między 21 sierpnia 1996 r. a 23 października 1996 r., a następnie między 15 października 1996 a, a 11 stycznia 1997 r., a dzieci otrzymujące jedną dawkę szczepienia między 30 września 1996 r., a 5 grudnia 1996 r.; w drugim sezonie dzieci otrzymywały bez re-randomizacji pojedynczą dawkę szczepienia lub PBOe, zgodnie z pierwotnym przydziałem do grup

Tabela 125. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Bergen 2004*.

Bergen 2004	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją
Zaślepienie	podwójne zaślepienie
Skala Jadad	3(R1; B2; W0)
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (31)
Sponsor	MedImmune Vaccines (dostarczył szczepionki)
Okres obserwacji	1 sezon grypowy (2000/2001)
Oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby
Analiza statystyczna	dane analizowano na podstawie danych dotyczących szczepienia wprowadzanych przez pielęgniarki uczestniczące w badaniu, z których tworzono bazę danych, którą co tydzień łączono z bazą danych, w której gromadzono dane dotyczące zużycia zasobów medycznych (tj. hospitalizacji, wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych lub oddziałach klinicznych) w ciągu 42 dni po podaniu dawki szczepionki ryzyko względne i jego dwustronny 90-procentowy przedział ufności zostały obliczone zgodnie z me-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Bergen 2004

tołą pośredniego dokładnego rozkładu dwumianowego, dostosowanego do czasu obserwacji; porównania prowadzono dla każdego ze sposobów pozyskania danych o zużyciu zasobów oddzielnie oraz łącznie oraz dla każdej z czterech wyróżnionych grup wiekowych (1-8 lat, 9-17 lat, 12-17 .ż., 18-35 m.ż.) oraz dla wszystkich grup łącznie; nie stosowano dopasowania ze względu na porównania wykonywane wielokrotnie

istotność statystyczną w grupie TLAIV wykazywano, gdy dolna granica 90% CI przekraczała 1

Punkty końcowe**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- rodzaj diagnozy przypisanej pacjentom (punkt końcowy nieuwzględniony w analizach)

Drugorzędowe punkty końcowe:

- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (*MedImmune Vaccines*) zawierająca szczepy:

- A/Beijing/262/95 (H1N1)
- A/Sydney/05/97 (H3N2)
- B/Yamanashi/166/98

każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^7 jednostek danego szczepu wirusa; u dzieci w wieku < 9 lat podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 28-42 dni

PBO: w postaci płynu omoczninowego, zawierającego bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy

Populacja

Kryteria włączenia	Populacja				
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 1-17 lat • dobry stan zdrowia 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • szczepienie trójwalentną szczepionką przeciw grypie (szczepu przewidziane na sezon 2000/2001) • otrzymanie żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu 1 mies. przed włączeniem lub szczepionki inaktywowanej w ciągu 2 tyg. przed włączeniem • alergia na jajka lub astma w wywiadzie • gorączka (> 37,8°C mierzone doustnie) lub choroba układu oddechowego w ciągu 72 godz. przed włączeniem • niedobór odporności lub przyjmowanie leków immunosupresyjnych 				
Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)
TLAIV (N = 6473)	bd. ¹	3172 (49%)*	bd. (55%)	<ul style="list-style-type: none"> • rasa czarna: bd.² • inna rasa: bd.³ 	bd.
PBOe (N = 3216)	bd. ¹	1608 (50%)*		<ul style="list-style-type: none"> • rasa czarna: bd.² • inna rasa: bd.³ 	bd.

Wyjściowe różnice między grupami

nie oszacowano różnic pomiędzy grupami

1 w grupie TLAIV w wieku 1-8 lat było 3769 dzieci, a w grupie PBOe 1868;

2 Afro-amerykanie stanowili 6% włączonych dzieci, z kolei rasa azjatycka i rasa hiszpańska występowała z częstością odpowiedni 10% i 20%;

3 liczba i odsetek dzieci rasy azjatyckiej w grupie TLAIV i PBOe wyniósł odpowiednio 1 (1%) i 0 (0%).

Przeptyw pacjentów nie przedstawiono informacji o przepływie pacjentów

Wyniki**Analiza skuteczności**

bd.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Bergen 2004			
Analiza bezpieczeństwa			
	AEs	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)
Dzieci w wieku 18-35 m.ż.	infekcje górnych dróg oddechowych, dawka 1 i 2 ¹	153/728 (bd.)	60/369 (bd.)
	astma, dawka 1 ¹	10/728 (bd.)	0/369 (bd.)
	astma, dawka 1 ²	9/728 (bd.)	0/369 (bd.)
	astma, dawka 1 i 2 ¹	16/728 (bd.)	2/369 (bd.)
	astma, dawka 1 i 2 ²	15/728 (bd.)	2/369 (bd.)
	ból mięśniowo-kostny, dawka 1 ²	7/728 (bd.)	0/369 (bd.)
	ból mięśniowo-kostny, dawka 1 i 2 ²	7/728 (bd.)	0/369 (bd.)
Dzieci w wieku 1-8 lat	infekcje górnych dróg oddechowych, dawka 1 ³	9/3769 (bd.)	0/1869 (bd.)
	zapalenie ucha środkowego z wysiękiem, dawka 2 ²	49/3242 (bd.)	15/1600 (bd.)
	łagodne zmiany nowotworowe, dawka 1 ²	14/3769 (bd.)	2/1869 (bd.)
	zabieg chirurgiczny planowany, dawka 2 ²	27/3242 (bd.)	6/1600 (bd.)
	moczenie mimowolne, dawka 1 i 2 ²	10/3769 (bd.)	1/1869 (bd.)
	moczenie mimowolne, dawka 2 ²	7/3242 (bd.)	0/1600 (bd.)
	opóźnienie mowy, dawka 1 ²	7/3769 (bd.)	0/1869 (bd.)
zapalenie ucha zewnętrznego, dawka 1 ²	6/3769 (bd.)	0/1869 (bd.)	

1 AEs analizowane zbiorczo na podstawie danych zebranych w klinikach, szpitalnych oddziałach ratunkowych oraz szpitalach;

2 AEs analizowane na podstawie danych zebranych w klinikach;

3 AEs analizowane na podstawie danych zebranych w szpitalnych oddziałach ratunkowych.

Uwagi

- randomizacja w stosunku 2:1; nie przedstawiono dodatkowych szczegółów odnośnie randomizacji
- podwójne zaślepienie; w szczepionce i placebo znajdował się płyn omocznioowy, zawierającego bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających
- rekrutacja rozpoczęła się w 2 października 2000 r. i zakończyła z 22 grudnia 2000 r.

Tabela 126. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Bracco 2009*.

Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją		
Zaślepienie	podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	35	Sponsor	Wyeth Vaccines Research and MedIm-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504

	(Południowa Afryka, Brazylia, Argentyna)	<i>mune</i>
Okres obserwacji	2 sezony grypowe (2001 i 2002 r.)	
Oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnego oszacowania próby	
Analiza statystyczna	ocena skuteczności i immunogenności w grupie placebo prowadzona łącznie dla grup PBOe i PBOs, a ocena bezpieczeństwa oddzielnie ocena efektywności prowadzona za pomocą modelu Andersen-Gill dla wielokrotnych zdarzeń cyklicznych; z przypisanym leczeniem jako jedynym czynnikiem, pod warunkiem że w grupie PBO raportowano $\geq 5\%$ przypadków analiza bezpieczeństwa prowadzona za pomocą dwustronnego dokładnego testu Fishera zgodnie z aktualnie przyjmowaną interwencją	
Punkty końcowe	Pierwszorządowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo niepodobne do tych, zawartych w szczepionce przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie) przypadki infekcji dolnych dróg oddechowych bezpieczeństwo 	

Interwencja i komparatory

TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (*MedImmune* i *Wyeth*) zawierająca szczepcy:

1 sezon:

szczepionka *Wyeth Vaccines*

każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7\pm 0,5}$ jednostek danego szczepu wirusa podawano donosowo 1 lub 2 dawki (dwie wyodrębnione grupy badania)

2 sezon:

szczepionka *Wyeth Vaccines*

dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7\pm 0,5}$ jednostek danego szczepu wirusa podawano donosowo 1 dawkę, zgodnie z pierwszą dawką otrzymaną podczas pierwszego sezonu

PBO: w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (PBOs) lub postaci pomocniczych składników szczepionki (bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy, arginina, hydrolizowana kwasem żelatyna świńska i płyn omocznioowy) (PBOe)

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 6 do < 36 miesięcy dobry stan zdrowia
Kryteria wykluczenia	<p>W 1 roku badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> poważna (<i>serious</i>) choroba przewlekła, immunosupresja lub obecność członka rodziny o obniżonej odporności otrzymanie jakiegokolwiek (w tym w fazie badań) szczepionki przeciw grypie przed włączeniem alergia na jakikolwiek składnik TLAIV lub placebo jakikolwiek stan medyczny, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na otrzymane wyniki <p>W 2 roku badania:</p>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504

- udział w 1 roku badania i otrzymanie co najmniej 1 dawki szczepionki lub placebo
- kompletna ocena skuteczności i bezpieczeństwa w ciągu 1 okresu obserwacji

Charakterystyka populacji [^]	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)
TLAIV1d	bd.	540 (50,6%)	615 (58,6%)	<ul style="list-style-type: none"> • rasa czarna: 231 (21,6%) • inna rasa¹: 216 (20,3%) 	bd.
TLAIV2d	bd.	552 (51,9%)	624 (58,6%)	<ul style="list-style-type: none"> • rasa czarna: 215 (20,2%) • inna rasa¹: 219 (20,6%) 	bd.
PBOs	bd.	274 (52,1%)	296 (56,3%)	<ul style="list-style-type: none"> • rasa czarna: 129 (24,5%) • inna rasa¹: 99 (18,8%) 	bd.
PBOe	bd.	277 (51,0%)	315 (58,0%)	<ul style="list-style-type: none"> • rasa czarna: 117 (21,5%) • inna rasa¹: 110 (20,3%) 	bd.

1- odpowiednio dla grup TLAIV1d, TLAIV2d, PBOs oraz PBOe liczby i odsetki dzieci rasy hiszpańskiej oraz azjatyckiej wyniosły: 4 (0,4%), 2 (0,2%), 1 (0,2%) i 0 (0%) oraz 1 (0,1%), 4 (0,4%), 1 (0,2%) i 1 (0,2%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie oszacowano różnic pomiędzy grupami

Przeływ pacjentów	Randomizacja	Ukończenie badania	Przedwczesne zakończenie badania	Włączeni do analizy PP	
1 sezon	TLAIV1d	1067	1033 (96,8%)	34 (3,2%)	935 (87,6%)
	TLAIV2d	1064	1023 (96,1%)	41 (3,9%)	944 (88,7%)
	PBOs	526	515 (97,9%)	11 (2,1%)	474 (90,1%)
	PBOe	543	517 (95,2%)	26 (4,8%)	468 (86,2%)
2 sezon	TLAIV1d	735	721 (98,5%)	11 (1,5%)	684 (93,4%)
	TLAIV2d	732	730 (99,3%)	5 (0,7%)	338 (46,0%)
	PBOs	370	367 (99,2%)	3 (0,8%)	342 (92,4%)
	PBOe	365	358 (98,1%)	7 (1,9%)	0 (0%)

Wyniki**Analiza skuteczności**

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane	bd.	bd.	73,5% (63,6%; 81,0%); IS
24-35 mies., 2 dawki szczepienia ²	bd./344	bd./332	81,8% (66,8%; 90,8%); IS
sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	bd.	bd.	72,0% (61,9%; 79,8%); IS
sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane	bd.	bd.	73,6% (33,3%; 91,2%); IS
24-48 mies., 2 dawki w 1 sezonie ³	bd.	bd.	55,4% (-23,6%; 85,9%); IS

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504

	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	65,2% (31,2%; 82,8%); IS
	24-48 mies., 1 dawka w 1 sezonie ³	bd.	bd.	64,1% (13,1%; 85,7%); IS
sezon 2, wszystkie szczepienia bez względu na dopasowanie	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	46,6% (14,9%; 67,2%); IS
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	46,4% (21,1%; 63,5%); IS

1- przedstawiono dane jedynie dla dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIW, co było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego przewidywanego u dzieci wcześniej nieleczonych drugą dawkę szczepienia w odstępie co najmniej 4 tygodni – w badaniu uwzględniono dzieci, które nie mogły otrzymać jakiegokolwiek [w tym w fazie badań], szczepionki przeciw grypie przed włączeniem; w grupie pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę szczepienia w sezonie 1 skuteczność dla wszystkich szczepów dopasowanych 57,7% (95% CI: 44,7%; 67,9%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 56,3% (95% CI: 43,1%; 66,7%);

2- w publikacji *Block 2009* odnaleziono dane dla tych badań, które prezentowały wyniki dla pierwszego sezonu w populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące, którzy otrzymali 2 dawki szczepienia;

3- dane z publikacji *Block 2009*.

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego		TLAIW, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)		
ogółem	sezon 1, pierwszy epizod	bd.	bd.	20,9% (1,7%; 36,4%); IS		
	sezon 1, wszystkie epizody	bd.	bd.	20,9% (1,7%; 36,4%); NS		
	sezon 2, pierwszy epizod	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	3,3% (-38,2%; 32,5%); NS	
		1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	26,7% (-1,6%; 46,8%); NS	
	sezon 2, wszystkie epizody	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	-0,1% (-41,9%; 29,4%); NS	
		1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	31% (5,4%; 49,7%); IS	
	przebiegających z gorączką	sezon 1, pierwszy epizod	bd.	bd.	31,5% (8,0%; 49,2%); NS	
		sezon 1, wszystkie epizody	bd.	bd.	34,5% (12,7%; 50,9%); IS	
		sezon 2, pierwszy epizod	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	22,3% (-25,1%; 52,2%); NS
			1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	33,5% (-1,2%; 56,0%); NS
sezon 2, wszystkie epizody		2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	9,6% (-44%; 43,3%); NS	
		1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	33,5% (1,2%; 55,3%); IS	
związanych z gripą	sezon 1, pierwszy epizod	bd.	bd.	73,2% (50,9%; 86,3%); IS		
	sezon 1, wszystkie epizody	bd.	bd.	73,5% (52,4%; 85,3%); IS		
	sezon 2, pierwszy epizod	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	59,5% (-147,2; 96,1%); NS	
		1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	90,0% (10,4%; 99,8%); IS	
	sezon 2, wszystkie epizody	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	59,8 (-106,7; 92,2%); NS	
		1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	90,1% (15,0%; 98,8%); IS	

Analiza bezpieczeństwa

Przypadki reakcji na szczepienie	TLAIW, n/N ¹ (%)	PBOs, n/N ¹ (%)	PBOe, n/N ¹ (%)
----------------------------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504

1 sezon, po poda- niu 1. dawki	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	bd./2127 (71,1%)	bd./527 (68,9%)	bd./546 (68,1%)
	Kaszel	bd./2127 (50,3%)	bd./527 (58,3%)	bd./546 (53,8%)
	Drażliwość	bd./2127 (28,0%)	bd./527 (28,5%)	bd./546 (26,7%)
	Obniżenie apetytu	bd./2127 (27,6%)	bd./527 (25,4%)	bd./546 (28,6%)
	Użycie leków przeciwgorączkowych	bd./2127 (19,9%)	bd./527 (21,6%)	bd./546 (20,7%)
	Zmniejszona aktywność (apatia)	bd./2127 (18,3%)	bd./527 (17,1%)	bd./546 (18,7%)
	Gorączka	bd./2127 (17,2%)	bd./527 (16,1%)	bd./546 (17,0%)
	Wymioty	bd./2127 (17,0%)	bd./527 (13,9%)	bd./546 (18,1%)
1 sezon, po poda- niu 2. dawki	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	bd./964 (64,2%)	bd./1447 (61,8%)	bd./484 (62,0%)
	Kaszel	bd./964 (49,3%)	bd./1447 (50,1%)	bd./484 (49,4%)
	Drażliwość	bd./964 (22,3%)	bd./1447 (20,5%)	bd./484 (20,5%)
	Obniżenie apetytu	bd./964 (25,1%)	bd./1447 (21,3%)	bd./484 (20,7%)
	Użycie leków przeciwgorączkowych	bd./964 (18,3%)	bd./1447 (15,8%)	bd./484 (16,3%)
	Zmniejszona aktywność (apatia)	bd./964 (13,0%)	bd./1447 (12,9%)	bd./484 (13,0%)
	Gorączka	bd./964 (19,6%)	bd./1447 (16,7%)	bd./484 (15,7%)
	Wymioty	bd./964 (14,6%)	bd./1447 (14,7%)	bd./484 (13,2%)
2 sezon	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	bd./1461 (54,6%)	bd./741 (55,5%)	nd.
	Kaszel	bd./1461 (41,6%)	bd./741 (42,8%)	nd.
	Drażliwość	bd./1461 (17,6%)	bd./741 (18,5%)	nd.
	Obniżenie apetytu	bd./1461 (18,5%)	bd./741 (18,4%)	nd.
	Użycie leków przeciwgorączkowych	bd./1461 (13,2%)	bd./741 (14,0%)	nd.
	Zmniejszona aktywność (apatia)	bd./1461 (11,5%)	bd./741 (12,8%)	nd.
	Gorączka	bd./1461 (12,4%)	bd./741 (13,2%)	nd.
	Wymioty	bd./1461 (9,5%)	bd./741 (9,0%)	nd.

1- liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*

Jakiegokolwiek AEs	TLAIV, n/N ¹ (%)	PBOs, n/N ¹ (%)	PBOe, n/N ¹ (%)
1 sezon, po podaniu 1. dawki	bd./2127 (27,2%)	bd./527 (28,2%)	bd./546 (29,1%)
1 sezon, po podaniu 2. dawki	bd./964 (27,5%)	bd./1447 (26,7%)	bd./484 (29,0%)
2 sezon	bd./1461 (23,8%)	bd./741 (23,8%)	nd.

1 – liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504

	AEs występujące u ≥ 1% pacjentów	TLAIV, n/N¹ (%)	PBOs, n/N¹ (%)	PBOe, n/N¹ (%)
1 sezon, po podaniu 1. dawki	Gorączka	bd./2127 (8,9%)	bd./527 (6,6%)	bd./546 (9,7%)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	bd./2127 (6,3%)	bd./527 (7,0%)	bd./546 (6,4%)
	Katar	bd./2127 (5,4%)	bd./527 (5,3%)	bd./546 (4,9%)
	Kaszel	bd./2127 (3,4%)	bd./527 (4,2%)	bd./546 (3,3%)
	Zapalenie ucha środkowego	bd./2127 (1,4%) ⁵	bd./527 (1,3%)	bd./546 (1,6%) ⁵
	Cielesny dyskomfort	bd./2127 (1,4%)	bd./527 (2,1%)	bd./546 (1,1%)
	Zapalenie oskrzeli	bd./2127 (1,2%)	bd./527 (1,7%)	bd./546 (1,6%)
	Skurcz oskrzeli	bd./2127 (1,0%)	bd./527 (0,8%)	bd./546 (1,3%)
	Zapalenie gardła	bd./2127 (1,2%)	bd./527 (1,9%)	bd./546 (0,9%)
	Nieżyt żołądka i jelit	bd./2127 (0,3%)	bd./527 (0,4%)	bd./546 (1,3%)
1 sezon, po podaniu 2. dawki	Zakażenie górnych dróg oddechowych	bd./964 (7,0%)	bd./1447 (6,1%)	bd./484 (8,5%)
	Gorączka	bd./964 (6,6%)	bd./1447 (6,8%)	bd./484 (7,0%)
	Katar	bd./964 (5,2%)	bd./1447 (5,0%)	bd./484 (5,4%)
	Kaszel	bd./964 (3,2%)	bd./1447 (3,7%)	bd./484 (4,3%)
	Zapalenie oskrzeli	bd./964 (2,3%)	bd./1447 (2,2%)	bd./484 (2,5%)
	Zapalenie ucha środkowego	bd./964 (1,8%) ⁵	bd./1447 (1,8%)	bd./484 (3,3%) ⁵⁶
	Zapalenie gardła	bd./964 (1,7%)	bd./1447 (1,3%)	bd./484 (1,2%)
	Cielesny dyskomfort	bd./964 (1,6%)	bd./1447 (1,0%)	bd./484 (0,6%)
	Biegunka	bd./964 (1,0%)	bd./1447 (1,2%)	bd./484 (1,2%)
	Nieżyt żołądka i jelit	bd./964 (1,0%)	bd./1447 (1,1%)	bd./484 (0,6%)
2 sezon	Wymioty	bd./964 (0,6%)	bd./1447 (1,3%)	bd./484 (0,6%)
	Gorączka	bd./1461 (5,7%)	bd./741 (5,3%)	nd.
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	bd./1461 (5,0%)	bd./741 (4,7%)	nd.
	Katar	bd./1461 (3,8%)	bd./741 (4,0%)	nd.
	Kaszel	bd./1461 (2,8%)	bd./741 (2,4%)	nd.
	Zapalenie gardła	bd./1461 (1,4%)	bd./741 (1,6%)	nd.
	Zapalenie oskrzeli	bd./1461 (1,2%)	bd./741 (0,5%)	nd.
	Zapalenie ucha środkowego	bd./1461 (1,1%) ⁵	bd./741 (1,9%) ⁵	nd.
	Nieżyt żołądka i jelit	bd./1461 (1,0%)	bd./741 (0,6%)	nd.
	Skurcz oskrzeli	bd./1461 (0,7%)	bd./741 (1,2%)	nd.

1 – liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504

SAEs	TLAIV, n/N ¹ (%)	PBOs, n/N ¹ (%)	PBOe, n/N ¹ (%)
1 sezon, dane dla TLAIV1d ¹	bd./1064 (5,0%)	bd./526 (4,1%)	bd./546 (3,5%)
1 sezon, dane dla TLAIV2d ¹	bd./1067 (3,8%)	bd./526 (4,1%)	bd./484 (3,3%)
2 sezon ²	bd./1461 (1,6%)	bd./741 (2,4%)	nd.

1 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z diagramu przepływu pacjentów w przedstawionego na schemacie 2 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*;

2 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*

Zgony: odnotowano trzy zgony: dwa z nich były wynikiem wypadku, natomiast trzeci zgon spowodowany był posocznicą wywołaną zakażeniem *E. coli* zdiagnozowanym 18 dni po podaniu drugiej dawki LAIV w pierwszym roku próby. Żaden ze zgonów nie został zaklasyfikowany jako związany z ocenianym leczeniem.

Uwagi

- randomizacja w stosunku 2:2:1:1 według wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej
- pacjenci oraz personel medyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek byli zaślepieni przez cały czas trwania badania

Tabela 127. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Breiman 2009*.

Breiman 2009**Metodyka**

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją		
Zaślepienie	podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (18 ośrodków w Bangladeszu, Chile, Kolumbii, Malezji, Peru, Filipinach, Tajlandii)	Sponsor	Wyeth Vaccines Research
Okres obserwacji	1 sezon grypowy (styczeń-maj 2002 r.)		
Oszacowanie wielkości próby	zaplanowano wielkość próby na około 2400 dzieci – przyjmując, 85% dzieci ukończy badanie oszacowano, że włączenie do poszczególnych grup ≥ 680 pacjentów zapewni $\geq 90\%$ moc statystyczną do wykazania że jednoczesne podanie TLAIV i OPV jest nie mniej skuteczne w porównaniu do oddzielnego podania tych szczepionek, zakładając odsetek odpowiedzi na poziomie 48-68% dla trzech szczepów szczepionki przeciw grypie i $\geq 75\%$ dla OPV		
Analiza statystyczna	założenia hipotezy <i>noninferiority</i> były spełnione, jeśli dolne granice 90% CI dla różnicy były $> -10\%$		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • immunogenność (punkt końcowy nie uwzględniony w analizie) Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo 		

Interwencja i komparatory

TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (*MedImmune* i *Wyeth*) zawierająca szczepy:

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Breiman 2009

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
- A/Panama/2007/99 (H3N2)
- B/Victoria/504/2000

każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7\pm 0,5}$ jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 35 ± 7 dni (pierwszą dawkę dzieci otrzymały między styczniem a lutym 2002 r.)

PBO: w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (wyglądem i sposobem podawania identyczne ze szczepionką)

W obu grupach pacjenci otrzymywali dodatkowo doustną szczepionkę OPV.

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 6 do < 36 miesięcy • otrzymanie 3 dawek OPV w ciągu 1 roku życia 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • poważna choroba przewlekła • stosowanie innego leku w fazie badań w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania lub podejrzenie, że jeden z nich może być stosowany podczas przebiegu badania • obecność członka rodziny o obniżonej odporności • stosowanie jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie przed włączeniem • alergia na jajka w wywiadzie • otrzymanie produktu zawierającego aspirynę w ciągu 2 tyg. przed szczepieniem lub podejrzenie, że może być on zastosowany podczas przebiegu badania • jakiegokolwiek stan pacjenta, który mógłby zaburzyć interpretację wyników 					
Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)	
TLAIV ¹ (N = 716)	<ul style="list-style-type: none"> • 6-<12 mies.: 88 (12,3%*) • 12-<18 mies.: 156 (21,8%*) • 18-<24 mies.: 155 (21,6%*) • 24-<30 mies.: 182 (25,4%*) • 30-<36 mies.: 135 (18,9%*) 	349 (48,7%)	bd.	bd.	bd.	
PBO ¹ (N = 726)	<ul style="list-style-type: none"> • 6-<12 mies.: 87 (12,0%*) • 12-<18 mies.: 186 (25,6%*) • 18-<24 mies.: 153 (21,1%*) • 24-<30 mies.: 174 (24,0%*) • 30-<36 mies.: 126 (17,4%*) 	381 (52,5%)	bd.	bd.	bd.	
Wyjściowe różnice między grupami	nie odnotowano istotnych różnic w wieku w momencie podania pierwszej dawki, płci, pochodzeniu etnicznym					

*obliczono na podstawie dostępnych danych

1 - charakterystyka populacji oceny immunogenności

Przeptyw pacjentów nie odnaleziono informacji na temat przepływu pacjentów

Wyniki**Analiza skuteczności**

bd.

Analiza bezpieczeństwa

Przypadki reakcji na szczepienie	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)
----------------------------------	----------------	--------------

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

wę wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Breiman 2009

	Jakiegokolwiek AE ¹	672/bd. (82,4%)	675/bd. (82,2%)
	Gorączka ≥ 37,5 °C ²	181/bd. (22,7%)	178/bd. (22,3%)
	Gorączka ≥ 38,6 °C ²	56/bd. (7,1%)	52/bd. (6,5%)
	Gorączka ≥ 40,0 °C ²	0/bd. (0,0%)	4/bd. (0,5%)
	Kaszel	374/bd. (45,7%)	402/bd. (48,7%)
po poda- niu 1. dawki	Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	573/bd. (70,0%)	517/bd. (62,7%)
	Drażliwość	228/bd. (27,9%)	233/bd. (28,2%)
	Wymioty	140/bd. (17,1%)	157/bd. (19,0%)
	Ból brzucha	116/bd. (14,2%)	109/bd. (13,2%)
	Konieczność stosowania leków przeciwgorącz- kowych	174/bd. (21,3%)	178/bd. (21,6%)
	Zmniejszona aktywność (apatia)	120/bd. (14,7%)	143/bd. (17,3%)
	Obniżenie apetytu	246/bd. (30,1%)	254/bd. (30,8%)
	Jakiegokolwiek AE ¹	571/bd. (76,7%)	564/bd. (73,7%)
	Gorączka ≥ 37,5 °C ²	143/bd. (19,6%)	155/bd. (20,6%)
	Gorączka ≥ 38,6 °C ²	55/bd. (7,6%)	40/bd. (5,3%)
	Gorączka ≥ 40,0 °C ²	1/bd. (0,1%)	4/bd. (0,5%)
	Kaszel	319/bd. (42,4%)	333/bd. (43,3%)
po poda- niu 2. dawki	Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	452/bd. (60,0%)	444/bd. (57,7%)
	Drażliwość	137/bd. (18,2%)	154/bd. (20,1%)
	Wymioty	101/bd. (13,4%)	99/bd. (12,9%)
	Ból brzucha	82/bd. (10,9%)	79/bd. (10,3%)
	Konieczność stosowania leków przeciwgorącz- kowych	125/bd. (16,6%)	144/bd. (18,7%)
	Zmniejszona aktywność (apatia)	88/bd. (11,7%)	49/bd. (11,6%)
	Obniżenie apetytu	182/bd. (24,2%)	168/bd. (21,9%)

1- nie obejmuje konieczności podania leków przeciwgorączkowych;

2- temperatura mierzona w pachwinie.

SAEs: TLAIV vs PBO, 1,8% vs 2,5%; 14 przypadków uznano za przynajmniej możliwie związane z leczeniem (n = 5 vs n = 9)

Inne AEs:

AEs po podaniu pierwszej z dawek szczepionki TLAIV vs PBO, 38,3% vs 36,0%;

zapalenie spojówek jako AEs związane z leczeniem TLAIV vs PBO, 0,1% vs 0,1%.

Uwagi

- randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego
- podwójne zaślepienie; placebo wyglądem i sposobem podawania identyczne ze szczepionką; nie podano informacji o

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Breiman 2009

zaślepieniu osób oceniających

Tabela 128. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Forrest 2008*.**Forrest 2008 (Forrest 2008) (NCT00192374; D153-P513)**

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją
Zaślepienie	podwójne zaślepienie
Skala Jadad	2 (R1; B1; W0)
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
Sponsor	Wyeth Research
Okres obserwacji	1 sezon grypowy (data odcięcia danych 30 listopada 2002 r.)
Oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnego oszacowania próby
Analiza statystyczna	95% CI obliczano na podstawie danych z modelu Fisher oraz asymptotyczną normalność estymatorów o maksymalnej wiarygodności; poprawność dopasowania modeli porównywano z współczynnikiem prawdopodobieństwa testu χ^2 ; spójność parametrów ekspozycji i krzywych oceniano za pomocą testów typu Wald-F
Punkty końcowe	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie)
Interwencja i komparatory	
TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (<i>MedImmune</i>) zawierająca szczepy: <ul style="list-style-type: none"> A/New Caledonia/20/99 (H1N1) A/H3N2/Moscow/10/99 (H3N2) B/Sichuan/379/99 każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7\pm 0,5}$, $10^{6\pm 0,5}$ lub $10^{5\pm 0,5}$ (3 dawki) jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 35 ± 7 dni	
PBO: w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 6 do < 36 miesięcy dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad, badanie lekarskie i ocenę kliniczną
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> poważna choroba przewlekła, w tym postępująca choroba neurologiczna, zespół Downa, inne zaburzenia cytogenetyczne rozpoznana lub podejrzewana choroba układu odpornościowego lub leczenie immunosupresyjne, w tym ogólnoustrojowe kortykosteroidy immunosupresja lub obecność członka rodziny z obniżoną odpornością otrzymanie produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem otrzymanie jakiegokolwiek (w tym w fazie badań) szczepionki przeciw grypie przed włączeniem udokumentowana alergia na jajka lub białko jajka lub jakiegokolwiek inne składniki TLAIV lub PBO potwierdzona klinicznie choroba dróg oddechowych ze świszczącym oddechem w ciągu 2 tyg. przed włączeniem

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Forrest 2008 (Forrest 2008) (NCT00192374; D153-P513)

- otrzymanie aspiryny lub produktu zawierającego aspirynę w ciągu 2 tyg. przed włączeniem
- otrzymanie szczepionki zawierającej żywe wirusy w ciągu
- 1 mies. po szczepieniu wykonanym w badaniu
- jakiegokolwiek stan medyczny, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na interpretację wyników

Charakterystyka populacji [^]	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniej stosowane sezonowe szczepień przeciw grypie, n (%)
TLAIV w różnych dawkach ¹ PBOs ¹	21 (zakres: 6,0-35,9)	bd.	bd.	bd.	bd.

1 - łącznie 2172 dzieci

Wyjściowe różnice między grupami nie oszacowano różnic pomiędzy grupami

Przepływ pacjentów nie przedstawiono informacji dotyczących przepływu pacjentów

Wyniki**Analiza skuteczności**

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie ¹	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane	bd.	bd.	62,2% (43,6%; 75,2%) ² ; IS
sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	bd.	bd.	48,6% (28,8%; 63,3%); IS

1 - dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2018*); prawdopodobnie w populacji PP, gdyż wyjściowo włączono do próby 2172 dzieci, a wyniki dla 2107 pacjentów (zgodnie z opracowaniem wtórnym *Bandell 2015*);

2 - w publikacji *Forrest 2008* z wykresu odczytano dane na temat częstości przypadków grypy, która wyniosła odpowiednio 6,2% vs 17,5%, a obliczony przez autorów raportu RR = 0,36 (95% CI: 0,25; 0,53), p < 0,0001, VE = 64% (95% CI: 47%; 75%); z racji tego, że dane te jednak odczytano z wykresu, w przeprowadzonych analizach skorzystano z danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2018*).

Analiza bezpieczeństwa

bd.

Uwagi

- Brak informacji o szczegółach randomizacji
- Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających

Tabela 129. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Tam 2007*.**Tam 2007 (Tam 2007, Belshe 2008, Block 2011) (D153-P501; NCT00192244)****Metodyka**

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją
Zaślepienie	podwójne zaślepienie

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tam 2007 (Tam 2007, Belshe 2008, Block 2011) (D153-P501; NCT00192244)

Skala Jadad	4 (R2; B2; W0)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	16 azjatyckich (Chiny, Hong Kong, Indie, Malezja, Filipiny, Singapur, Tajwan i Tajlandia)	Sponsor	Wyeth Vaccines Research and MedImmune
Okres obserwacji	2 sezony grypowe (między 30 września 2000 r. a 31 maja 2003 r.)		
Oszacowanie wielkości próby	wielkość analizowanej próby została skalkulowana w oparciu o założony odsetek zachorowań na potwierdzoną wirusologicznie grypę (12% dla PBO i 3% dla TLAIV, co obserwowano w publikacji Belshe 2000) oraz z przyjęciem odsetka przedwczesnego przerwania badania na poziomie ≤60% w ciągu 2 lat; zaplanowana wielkość próby wynosząca 3000 dzieci (1800 w grupie TLAIV i 1200 w grupie PBO) umożliwi wykazanie z ≥90% mocą statystyczną skuteczności na poziomie 45% przy poziomie istotności 0,05		
Analiza statystyczna	dane przedstawiano w postaci n i %, efektywność szczepionek w postaci VE (95% CI)		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie) bezpieczeństwo 		

Interwencja i komparatory

TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (*MedImmune*) zawierająca szczepy:

1 sezon:

A/New Caledonia/20/99 (H1N1)

A/Sydney/05/97 (H3N2)

B/Yamanashi/166/98

każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^7 jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie ≥ 28 dni

2 sezon:

A/New Caledonia/20/99 (H1N1)

A/Panama/2007/99 (H3N2)

B/Yamanashi/166/98

każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^7 jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub placebo

PBO: • w postaci sterylnego roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (*Wyeth Vaccines Research*)

Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12 do < 36 miesięcy dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad, badanie lekarskie i ocenę kliniczną dzieci, które były szczepione w pierwszym roku badania i nie stwierdzono u nich kryteriów wykluczenia mogły być poddane re-randomizacji w drugim roku badania 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> poważna choroba przewlekła, w tym postępująca choroba neurologiczna, zespół Downa lub inne zaburzenie cytogenetyczne bądź rozpoznana lub podejrzewana choroba układu odpornościowego udokumentowana alergia na jajka lub białko jajka 				
Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wieloraszowe, n (%)	Wcześniej stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tam 2007 (Tam 2007, Belshe 2008, Block 2011) (D153-P501; NCT00192244)

TLAIV (N = 1653)	<ul style="list-style-type: none"> • 12-18 mies.: 469 (28,4%) • 18-<24 mies.: 402 (24,3%) • 24-<30 mies.: 357 (21,6%) • 30-<36 mies.: 425 (25,7%) 	880 (53,2%)	bd.	bd.	bd.
PBO (N = 1111)	<ul style="list-style-type: none"> • 12-18 mies.: 343 (30,9%) • 18-<24 mies.: 233 (21,0%) • 24-<30 mies.: 266 (23,9%) • 30-<36 mies.: 269 (24,2%) 	588 (52,9%)	bd.	bd.	bd.

Wyjściowe różnice między grupami nie oszacowano różnic pomiędzy grupami

Przeptyw pacjentów	Randomizacja	Ukończenie badania	Przedwczesne zakończenie badania	Włączeni do analizy PP
TLAIV	1900	bd.	bd.	1653 (87%*)
PBO	1274	bd.	bd.	1111 (87%*)

Wyniki**Analiza skuteczności**

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane ¹	ITT	70/1900 (3,7%)	157/1274 (12,3%)	70,1% (60,1%; 77,8%); IS
	PP	56/1653 (3,4%)	157/1111 (12,3%)	72,9% (62,8%; 80,5%); IS
	PP (24-35 mies.) ²	bd.	bd.	69,2% (52,7%; 80,4%); IS
sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie ¹	ITT	98/1900 (5,2%)	204/1274 (16,0%)	67,8% (58,8%; 74,9%); IS
	PP	81/1653 (4,9%)	182/1111 (16,4%)	70,1% (60,9%; 77,3%); IS
sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane	PP ³	12/771 (bd.)	49/494 (bd.)	84,3% (70,1%; 92,4%); IS
	24-47 mies., PP ⁴	bd.	bd.	59,9% (31,1%; 77,4%); IS
sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	PP ³	33/771 (bd.)	59/494	64,2% (44,2%; 77,3%); IS

4- w badaniu *Tam 2007* podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które w 1 sezonie nie otrzymały leczenia, a w 2 sezonie otrzymały 1 dawkę w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła dla wszystkich szczepów dopasowanych 59,9% (95% CI: 31,3%; 77,4%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 56,7% (95% CI: 30,3%; 73,8%);

5- w publikacji *Belshe 2008* odnaleziono dane dla pierwszego sezonu w populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące, którzy otrzymali 2 dawki szczepienia;

6- w badaniu *Tam 2007* podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie nie otrzymały szczepionki w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła dla wszystkich szczepów dopasowanych 56,2% (95% CI: 30,5%; 72,7%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 44,8% (95% CI: 18,2%; 62,9%); ponadto odnaleziono również informację o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia w 1 sezonie i jedną w drugim sezonie w porównaniu z dziećmi, które otrzymały dwie dawki w 1 sezonie i żadnej w drugim, która wyniosła dla wszystkich szczepów dopasowanych 64,2% (95% CI: 28,9%; 83,2%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 35,0% (95% CI: -2,9%; 59,5%);

7- dana z dla 2 sezonu, w którym nastąpiła re-randomizacja (nie uwzględniono jej w metaanalizach, gdyż nie wiadomo dla których z możliwych grup po ponownej randomizacji podano wyniki);

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tam 2007 (Tam 2007, Belshe 2008, Block 2011) (D153-P501; NCT00192244)

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)	
ogółem	sezon 1, wszystkie epizody	61/1649 (3,7%)	41/1105 (3,7%)	1,6% (-58,7%; 39,0%); NS	
	sezon 2, wszystkie epizody	16/770 (2,1%)	12/494 (2,4%)	13,4% (-91,1%; 60,8%); NS	
Analiza bezpieczeństwa					
Przypadki reakcji na szczepienie		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)		
1 sezon, pierwsza dawka	Gorączka 37,5 °C ¹	393/bd. (22,2%)	209/bd. (17,6%)		
	Gorączka 38,6 °C ¹	87/bd. (4,9%)	48/bd. (4,1%)		
	Gorączka 40,0 °C ¹	5/bd. (0,3%)	2/bd. (0,2%)		
	Katar lub wydzielina z nosa	1151/bd. (62,0%)	647/bd. (52,0%)		
	Kaszel	630/bd. (34,1%)	481/bd. (38,6%)		
	Wymioty	282/bd. (15,3%)	212/bd. (17,1%)		
	Zmniejszenie aktywności (apatia)	248/bd. (13,4%)	133/bd. (10,7%)		
	Obniżenie apetytu	448/bd. (24,2%)	245/bd. (19,7%)		
	Drażliwość	445/bd. (24,1%)	265/bd. (21,3%)		
	Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	395/bd. (21,3%)	228/bd. (18,4%)		
	Jakiegokolwiek AE ²	1397/bd. (76,0%)	851/bd. (69,5%)		
	1 sezon, druga dawka	Gorączka 37,5 °C ¹	241/bd. (15,2%)	164/bd. (15,0%)	
		Gorączka 38,6 °C ¹	64/bd. (4,0%)	41/bd. (3,8%)	
		Gorączka 40,0 °C ¹	5/bd. (0,3%)	4/bd. (0,4%)	
Katar lub wydzielina z nosa		827/bd. (49,8%)	510/bd. (45,6%)		
Kaszel		568/bd. (34,3%)	374/bd. (33,5%)		
Wymioty		195/bd. (11,8%)	127/bd. (11,4%)		
Zmniejszenie aktywności (apatia)		133/bd. (8,0%)	96/bd. (8,6%)		
Obniżenie apetytu		275/bd. (16,6%)	214/bd. (19,1%)		
drugi sezon 3	Drażliwość	260/bd. (15,7%)	167/bd. (15,0%)		
	Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	231/bd. (14,0%)	163/bd. (14,6%)		
	Gorączka 37,5 °C ¹	242/bd. (18,0%)	218/bd. (16,4%)		
	Gorączka 38,6 °C ¹	62/bd. (4,6%)	67/bd. (5,0%)		
	Gorączka 40,0 °C ¹	4/bd. (0,3%)	6/bd. (0,5%)		
	Katar lub wydzielina z nosa	838/bd. (62,0%)	743/bd. (55,4%)		
	Kaszel	567/bd. (42,0%)	543/bd. (40,6%)		
Wymioty	210/bd. (15,6%)	187/bd. (14,0%)			

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tam 2007 (Tam 2007, Belshe 2008, Block 2011) (D153-P501; NCT00192244)

Zmniejszenie aktywności (apatia)	134/bd. (9,9%)	120/bd. (9,0%)
Obniżenie apetytu	295/bd. (21,9%)	268/bd. (20,0%)
Drażliwość	228/bd. (16,9%)	208/bd. (15,6%)
Ból brzucha	146/bd. (10,8%)	142/bd. (10,6%)
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	246/bd. (18,2%)	198/bd. (14,8%)
Jakiegokolwiek AE ²	999/bd. (73,9%)	936/bd. (70,1%)

1 - temperatura w pachwinach (równoważne punkty odcięcia gorączki były stosowane dla temperatur uzyskanych doustnie lub doodbytniczo);

2 - nie uwzględnia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych;

3 - dane dla pacjentów, którzy otrzymali TLAIV wyłącznie w drugim roku analizowano łącznie z danymi dla pacjentów otrzymujących TLAIV zarówno w pierwszym jak i drugim roku.

AEs występujące w ciągu 11 dni od szczepienia:

1 sezon, po podaniu pierwszej dawki:

- o gorączka TLAIV vs PBO: 15,4% vs 11,7%, p = 0,003
- o ostre zapalenie ucha środkowego TLAIV vs PBO: 0,1% vs 0,1%, p > 0,99 (Block 2011)

1 sezon, po podaniu drugiej dawki:

- o gorączka TLAIV vs PBO: różnice nieistotne statystycznie
- o ostre zapalenie ucha środkowego TLAIV vs PBO: 0,1% vs 0,3%, p = 0,309 (Block 2011)

2 sezon:

- o gorączka TLAIV vs PBO: 12,7% vs 9,8%, p = 0,017
- o ostre zapalenie ucha środkowego TLAIV vs PBO: 2,6% vs 2,8%, p > 0,99 (Block 2011)

SAEs:

1 sezon: SAEs odnotowywano rzadko w obu grupach, p = 0,516

2 sezon: TLAIV vs PBO, n = 1 vs n = 0

AEs prowadzące do przerwania leczenia, odnotowane w 1 sezonie TLAIV vs PBO, n = 1 vs n = 0

Zgony: odnotowane w 2 sezonie, TLAIV vs PBO, n = 1 vs n = 1

Uwagi

- Randomizacja w stosunku 3:2 (rok 1) według wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej (przez firmę Wyeth); w 2 roku re-randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego
- Podwójne zaślepienie, w 1 roku szczepionka i placebo była oznaczana 1 z 5 kodów (3 z nich odnosiły się do TLAIV a 2 do PBO); nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających

Tabela 130. Charakterystyka (critical appraisal) badania Vesikari 2006.**Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)****Metodyka**

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją		
Zaślepienie	podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	70 (Belgia, Finlandia, Izrael, Hiszpania)	Sponsor	Wyeth Vaccines Research and MedIm-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)

	i Wielka Brytania)	<i>mune</i>
Okres obserwacji	2 sezony grypowe (między 2 października 2000 r. a 31 maja 2002 r.)	
Oszacowanie wielkości próby	wielkość analizowanej próby została obliczona w oparciu o założony odsetek zachorowań na potwierdzoną wirusologiczną grypę (odpowiednio 12% dla PBO i 3% dla TLAIV, co obserwowano w publikacji Belshe 2000) oraz z przyjęciem odsetka przedwczesnego przerwania badania na poziomie $\leq 25\%$; wskazano, że włączenie 1100 dzieci, u których możliwa będzie przeprowadzona ocena (przy randomizacji 3:2) zapewniała $\geq 90\%$ moc statystyczną, że dolna granica 95% przedziału ufności dla skuteczności w pierwszym sezonie wyniesie 45%; zaplanowana wielkość grupy w niniejszym badaniu umożliwia wykrzywie z $\geq 80\%$ mocą statystyczną różnicy między TLAIV i PBO w zakresie 4,3-8,2%	
Analiza statystyczna	w ocenie przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie podawano całkowitą liczbę przypadków, 95% CI pozyskiwany z rozkładu dwumianowego; obliczano VE z równania $1-(C/Nc)/(P/Np)$, gdzie Nc oznaczało liczbę pacjentów otrzymujących TLAIV, Np liczbę pacjentów otrzymujących PBO, a C i P liczbę pacjentów z potwierdzonymi przypadkami grypy; tylko pierwszy przypadek każdego rodzaju zachorowania dla każdego z pacjentów był brany pod uwagę w obliczeniach oszacowania dotyczące ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego były oparte na HR obliczonych z modelu Andersen-Gill z ryzykiem porównań wielokrotnych, z leczeniem jako jedynym efektem AEs występujące w ciągu 11 dni od podania szczepionki oraz przypadki reakcji na szczepienie oceniano za pomocą dokładnego dwustronnego testu Fisher'a	
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo niepodobne do tych, zawartych w szczepionce ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego efektywność bezpieczeństwo 	

Interwencja i komparatory

TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (*Wyeth Vaccines Research*) zawierająca szczepy:

1 sezon:

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
- A/Sydney/05/97 (H3N2)
- B/Yamanashi/166/98

każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^7 jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 35 ± 7 dni (pierwsza w 0 dniu badania, po wyrażeniu zgody przez opiekunów dzieci) – dawki podano przed 29 grudnia 2000 r.

2 sezon:

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
- A/Panama/2007/99 (H3N2)
- B/Victoria/504/2000

dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 107 jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub PBO, zgodnie z wyjściowym przypisaniem do grup

PBO: w obu sezonach badania w postaci sterylnego roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (*Wyeth Vaccines Research*) - szczepionka i placebo dostarczane były w identycznie zapakowanych podajnikach

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 6 do < 36 miesięcy dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad i badanie lekarskie wymagano, aby dzieci uczestniczyły w opiece dziennej przez ≥ 12 godz./tydz. w drugim roku badania mogły wziąć udział dzieci, które nadal cechował dobry stan zdrowia oraz otrzymały pierwsze dawkowanie i ukończyły okres obserwacji w pierwszym roku próby
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> poważna choroba przewlekła, w tym zespół Downa, inne zaburzenia cytogenetyczne bądź immunosupresja lub członek gospodarstwa domowego z immunosupresją stosowania immunoglobulin w okresie 6 mies. poprzedzających włączenia do badania otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki lub leku w fazie badań w ciągu 1 mies. poprzedzającego włączenie do badania leczenie przeciw grypie w ciągu 2 tyg. przed włączeniem do badania alergia na jajka lub białko jajka potwierdzona klinicznie choroba dróg oddechowych ze świszczącym oddechem w ciągu 2 tyg. przed włączeniem otrzymanie aspiryny w ciągu 2 tyg. przed włączeniem otrzymanie szczepionki zawierającej żywe wirusy w ciągu 1 mies. przed włączeniem wcześniejsze szczepienie przeciw grypie (dla 1 roku badania) lub szczepienie przeciw grypie poza protokołem badania (dla 2 roku próby)

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)
1. sezon ¹					
TLAIV (N = 951)	<ul style="list-style-type: none"> 6-<12 mies.: 110 (11,6%) 12-23 mies.: 351 (36,9%) ≥ 24 mies.: 490 (52,5%) 	496 (52,2%)	918 (96,5%)	<ul style="list-style-type: none"> rasa czarna: 8 (0,8%) inna rasa: 25 (2,6%) 	bd.
PBO (N = 665)	<ul style="list-style-type: none"> 6-<12 mies.: 64 (9,6%) 12-23 mies.: 247 (37,1%) ≥ 24 mies.: 354 (53,2%) 	337 (50,7%)	644 (96,8%)	<ul style="list-style-type: none"> rasa czarna: 4 (0,6%) inna rasa: 17 (2,6%) 	bd.
2. sezon ¹					
TLAIV (N = 640)	bd.	341 (53,3%)	623 (97,3%)	<ul style="list-style-type: none"> rasa czarna: 7 (1,1%) inna rasa: 10 (1,6%) 	bd.
PBO (N = 450)	bd.	219 (48,7%)	440 (97,8%)	<ul style="list-style-type: none"> rasa czarna: 2 (0,4%) inna rasa: 8 (1,8%) 	bd.

Wyjściowe różnice między grupami nie oszacowano różnic między grupami

1 - dane dla populacji PP analizy skuteczności

Przeptyw pacjentów ¹	Randomizacja	Ukończenie badania	Przedwczesne zakończenie badania	Włączeni do analizy PP
1. sezon ¹				
TLAIV	1059	1033 (97,5%*)	26 (2,5%)	951 (89,8%*)
PBO	725	702 (96,8%*)	23 (3,2%)	665 (91,7%*)
2. sezon				
TLAIV	1119	1112 (99,4%)	7 (0,6%*)	640 (bd.)
PBO				-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 - większość z powodu wycofania zgody przez rodziców lub utraty z obserwacji (odpowiednio 1,2% i 1,0%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)

Wyniki

Analiza skuteczności

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
sezon 1, wszystkie szczepiny dopasowane	ITT	19/1059 (1,8%)	79/725 (10,9%)	83,5% (72,6%; 90,6%); IS
	PP	15/951 (1,6%)	72/665 (10,8%)	85,4% (74,3%; 92,2%); IS
sezon 1, wszystkie szczepiny bez względu na dopasowanie	ITT	23/1059 (2,2%)	97/725 (13,4%)	83,8% (74,2%; 90,2%); IS
	PP	18/951 (1,9%)	89/665 (13,4%)	85,9% (76,3%; 92,0%); IS
sezon 2, wszystkie szczepiny dopasowane	ITT	22/658 (3,3%)	140/461 (30,4%)	89,0% (82,7%; 93,3%); IS
	PP	21/640 (3,3%)	131/450 (29,1%)	88,7% (82,0%; 93,2%); IS
sezon 2, wszystkie szczepiny bez względu na dopasowanie	ITT	31/658 (4,7%)	148/461 (32,1%)	85,3% (78,3%; 90,4%); IS
	PP	28/640 (4,4%)	139/450 (30,9%)	85,8% (78,6%; 90,9%); IS
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
ogółem	sezon 1, wszystkie epizody	274/951 (28,8%)	199/664 (30,0%)	4,8% (-15,7%; 21,7%); NS
	sezon 2, wszystkie epizody	90/639 (14,1%)	60/450 (13,3%)	-6,4% (-52,0%; 25,5%); NS
przebiegających z gorączką	sezon 1, pierwszy epizod	159/951 (16,7%)	116/664 (17,5%)	4,3% (-22,7%; 25,1%); NS
	sezon 1, wszystkie epizody	184/951 (19,3%)	129/664 (19,4%)	1,1% (-29,5%; 22,3%); NS
	sezon 2, pierwszy epizod	41/639 (6,4%)	38/450 (8,4%)	24,0% (-21,4%; 52,2%); NS
	sezon 2, wszystkie epizody	45/639 (7,0%)	41/450 (9,1%)	22,8% (-20,9%; 50,7%); NS
związanych z gripą	sezon 1, pierwszy epizod	3/951 (0,3%)	22/664 (3,3%)	90,5% (68,3%; 98,2%); IS
	sezon 1, wszystkie epizody	3/951 (0,3%)	22/664 (3,3%)	90,6% (68,7%; 97,2%); IS
	sezon 2, pierwszy epizod	1/639 (0,2%)	23/450 (5,1%)	96,9% (81,1%; 99,9%); IS
	sezon 2, wszystkie epizody	1/639 (0,2%)	23/450 (5,1%)	97,0% (77,6%; 99,6%); IS
Ocena efektywności szczepionki		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
1 sezon	Liczba opiekunów lub rodziców z dniem wolnym w pracy	247/951 (26,0%)	203/664 (30,6%)	15,0% (-2,8%; 29,7%); NS
	Liczba dni opuszczonych w pracy (<i>paid work missed</i>)	805/105024 (0,8%)	695/73093 (1,0%)	19,4% (10,6%; 27,3%); IS
	Liczba dni opuszczonej opieki dziennej (<i>day care missed</i>)	1749/104884 (1,7%)	1435/73093 (2,0%)	15,1% (8,9%; 20,9%); IS
	Liczba dzieci z ≥ 1 wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR	361/951 (38,0%)	292/664 (44,0%)	13,7% (-1,1%; 26,2%); NS
	Liczba dzieci z ≥ 1 receptą na antybiotyki	376/951 (39,5%)	261/664 (39,3%)	-0,6% (-18,2%; 14,3%); NS
	Czas trwania leczenia antybioty-	3739/104375 (3,6%)	2711/73112 (3,7%)	3,4% (-1,5%; 8,1%); NS

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)

		kowego [dni]		
2 sezon	Liczba dzieci z ≥ 1 lekiem zażywanym z powodu chorób grypowych („flu” illness)	482/951 (50,7%)	361/664 (54,4%)	6,8% (-7,1%; 18,8%):NS
	Liczba opiekunów lub rodziców z dniem wolnym w pracy	82/640 (12,8%)	105/450 (23,3%)	45,1% (26,0%; 59,4%); IS
	Liczba dni opuszczonych w pracy (<i>paid work missed</i>)	235/61992 (0,4%)	317/43933 (0,7%)	47,5% (37,6%; 55,8%); IS
	Liczba dni opuszczonej opieki dziennej (<i>day care missed</i>)	883/61786 (1,4%)	984/43842 (2,2%)	36,3% (30,2%; 41,9%); IS
	Liczba dzieci z ≥ 1 wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR	84/640 (13,1%)	91/450 (20,2%)	35,1% (11,7%; 52,3%); IS
	Liczba dzieci z ≥ 1 receptą na antybiotyki	148/640 (23,1%)	145/450 (32,2%)	28,2% (9,1%; 43,3%): IS
	Czas trwania leczenia antybiotykowego [dni]	1428/61915 (2,3%)	1333/43933 (3,0%)	24,0% (18,0%; 29,5%): IS
	Liczba dzieci z ≥ 1 lekiem zażywanym z powodu chorób grypowych („flu” illness)	264/640 (41,3%)	247/450 (54,9%)	24,8% (10,2%; 37,1%): IS
Ocena efektywności szczepionki (Ambrose 2014)		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	Dodatkowe uwagi
1 sezon	Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem	45%	67%	-
	Użycie antybiotyku	55%	42%	-
	Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	91%	78%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 3,1 vs 3,2
	Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	55%	51%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 1,8 vs 2,3
	Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska (<i>unscheduled healthcare provider visits</i>)	55%	62%	-
	AOM	18%	20%	-
	Absenteizm w opiece dziennej (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	63	388	p < 0,001 (redukcja w zakresie 84-92%)
	Absenteizm w pracy (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	22	219	p < 0,001
sezon 2.	Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem	90%	85%	-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)

	Użycie antybiotyku	29%	36%	-
	Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	86%	89%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 2,6 vs 3,6
	Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	29%	44%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 2,8 vs 2,7
	Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska (<i>unscheduled healthcare provider visits</i>)	14%	34%	-
	AOM	10%	15%	-
	Absenteizm w opiece dziennej (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	81	983	p < 0,001 (redukcja w zakresie 84-92%)
	Absenteizm w pracy (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	25	365	p < 0,001
Ocena efektywności szczepionki (Belshe 2000a)		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	Redukcja, p
sezon 1 (N = 1070 vs N = 532)	Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	0,71	0,80	11% (0,34)
	Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	0,23	0,29	18% (0,25)
	Wizyta u specjalisty	1,1	1,2	13% (0,04); IS
sezon 2 (N = 917 vs N = 441)	Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	0,86	1,0	18% (0,01); IS
	Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	0,27	0,29	6% (0,49)
	Wizyta u specjalisty	0,83	0,90	8% (0,06)

Analiza bezpieczeństwa

Przypadki reakcji na szczepienie		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)
1. sezon, pierwsza dawka	Gorączka $\geq 37,5$ °C ¹	294/bd. (32,0%)	167/bd. (27,8%)
	Gorączka $\geq 38,6$ °C ¹	65/bd. (7,3%)	42/bd. (7,3%)
	Gorączka $\geq 40,0$ °C ¹	8/bd. (0,9%)	2/bd. (0,4%)
	Katar lub wydzielina z nosa	840/bd. (82,3%)	514/bd. (75,4%)
	Ból gardła ²	98/bd. (11,2%)	72/bd. (11,8%)
	Kaszel	541/bd. (56,1%)	373/bd. (56,9%)
	Wymioty	153/bd. (16,6%)	109/bd. (17,2%)
	Zmniejszenie aktywności (apatia)	224/bd. (24,1%)	132/bd. (20,6%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)

	Obniżenie apetytu	358/bd. (37,7%)	234/bd. (36,4%)
	Drażliwość	371/bd. (40,1%)	242/bd. (38,1%)
	Ból głowy ²	36/bd. (15,0%)	15/bd. (8,9%)
	Dreszcze	16/bd. (7,0%)	19/bd. (11,2%)
	Ból mięśni	22/bd. (9,9%)	12/bd. (7,4%)
	Profilaktyczne podanie leków przeciwgorączkowych	146/bd. (17,8%)	105/bd. (18,4%)
	Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	224/bd. (26,7%)	134/bd. (23,5%)
	Jakiegokolwiek AE ³	933/bd. (97,1%)	596/bd. (96,8%)
	Gorączka $\geq 37,5$ °C ¹	257/bd. (31,2%)	180/bd. (32,5%)
	Gorączka $\geq 38,6$ °C ¹	89/bd. (11,0%)	58/bd. (10,8%)
	Gorączka $\geq 40,0$ °C ¹	4/bd. (0,5%)	3/bd. (0,6%)
	Katar lub wydzielina z nosa	659/bd. (72,8%)	428/bd. (70,4%)
	Ból gardła ²	92/bd. (11,4%)	65/bd. (11,9%)
	Kaszel	498/bd. (56,7%)	334/bd. (55,9%)
	Wymioty	112/bd. (13,6%)	77/bd. (13,6%)
	Zmniejszenie aktywności (apatia)	202/bd. (24,6%)	140/bd. (24,6%)
1. sezon, druga dawka	Obniżenie apetytu	293/bd. (33,7%)	196/bd. (33,7%)
	Drażliwość	266/bd. (31,5%)	178/bd. (31,5%)
	Ból głowy ²	28/bd. (11,2%)	20/bd. (11,9%)
	Dreszcze	23/bd. (9,3%)	15/bd. (8,9%)
	Ból mięśni	19/bd. (7,9%)	11/bd. (6,8%)
	Profilaktyczne podanie leków przeciwgorączkowych	138/bd. (17,6%)	99/bd. (19,1%)
	Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	213/bd. (26,8%)	147/bd. (28,5%)
	Jakiegokolwiek AE ³	764/bd. (95,5%)	504/bd. (95,3%)
	Gorączka $\geq 37,5$ °C ¹	133/bd. (22,6%)	86/bd. (21,8%)
	Gorączka $\geq 38,6$ °C ¹	48/bd. (8,4%)	29/bd. (7,5%)
	Gorączka $\geq 40,0$ °C ¹	2/bd. (0,3%)	5/bd. (1,3%)
2. sezon	Katar lub wydzielina z nosa	423/bd. (67,0%)	268/bd. (61,3%)
	Ból gardła ²	72/bd. (12,0%)	56/bd. (13,2%)
	Kaszel	306/bd. (48,6%)	196/bd. (45,3%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)

Wymioty	65/bd. (10,6%)	47/bd. (11,1%)
Zmniejszenie aktywności (apatia)	124/bd. (20,4%)	80/bd. (18,8%)
Obniżenie apetytu	174/bd. (28,3%)	117/bd. (27,5%)
Drażliwość	139/bd. (23,1%)	100/bd. (24,1%)
Profilaktyczne podanie leków przeciwgorączkowych	91/bd. (15,8%)	49/bd. (12,3%)
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	112/bd. (19,7%)	69/bd. (17,6%)
Jakiegokolwiek AE ³	500/bd. (80,5%)	338/bd. (79,0%)

1 temperatura w pachwinach (równoważne punkty odcięcia gorączki były stosowane dla temperatur uzyskanych doustnie lub doodbytniczo);

2 nie wszystkie dzieci były w stanie zwerbalizować oceniany objaw;

3 nie uwzględnia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych.

AEs występujące w ciągu 11 dni od szczepienia: TLAIvs PBO

- 1 sezon, pierwsza dawka:
 - AEs: 36,4% vs 35,4%, p = 0,688; najczęściej gorączka 8,7% vs 7,2%; nieżyt nosa 8,2% vs 8,0%; kaszel 6,4% vs 7,9%; zapalenie ucha środkowego 5,8% vs 4,0% zakażenie górnych dróg oddechowych 4,3% vs 4,6%;
 - ostre zapalenie ucha środkowego 5,8% vs 4,0%, p = 0,100 (*Block 2011*);
 - dzieci 6 do < 12 miesięcy, najczęstsze AEs: biegunka (5,6% i 2,9%), skurcz oskrzeli (0,0% i 5,7%), kaszel (5,6% i 4,3%), nieżyt nosa (9,6% i 4,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (9,6% i 7,1%), gorączka (15,2% i 11,4%) oraz zapalenie ucha środkowego (9,6% i 5,7%);
- 1 sezon, pierwsza dawka
 - ostre zapalenie ucha środkowego 4,7% vs 4,7%, p > 0,99 (*Block 2011*);
- drugi sezon
 - ostre zapalenie ucha środkowego 2,6% i 2,8%, p > 0,99 (*Block 2011*);

Choroby dolnych dróg oddechowych zgłaszane jako AEs lub SAEs

Przypadki chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako AE były rzadkie, a ich częstość była zbliżona między grupami po podaniu pierwszej dawki (zapalenie płuc: 3 przypadki w grupie TLAI vs 2 w grupie PBO; zapalenie oskrzeli: vs 5; zapalenie oskrzelików: 4 vs 2; skurcz oskrzeli: 7 vs 11) oraz drugiej dawki (zapalenie płuc: 6 przypadków w grupie TLAI vs 4 w grupie PBO; zapalenie oskrzeli: 13 vs 15; zapalenie oskrzelików: 2 vs 4; skurcz oskrzeli: 8 vs 7, zakażenia dolnych dróg oddechowych: 1 vs 0).

Przypadki chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE w okresie od podania pierwszej dawki do zakończenia pierwszego okresu grypowego były zbliżone w ramionach interwencji i kontroli (zapalenie płuc 11 przypadków w grupie TLAI vs 9 w grupie PBO, zapalenie oskrzeli: 3 vs 1, skurcz oskrzeli: 2 vs 2; zapalenie oskrzelików: 1 vs 2).

U dzieci w wieku od 6 do < 12 m.ż. do raportowanych przypadków chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE należały: zapalenie płuc (2 przypadki w grupie TLAI vs 1 w grupie PBO), zapalenie oskrzeli (2 vs 0) oraz skurcz oskrzeli (1 vs 0).

W trakcie drugiego sezonu grypowego odnotowano 6 przypadków chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE, wszystkie w grupie TLAI (zapalenie płuc n = 5 i skurcz oskrzeli n = 1).

SAEs: TLAI vs PBO: n = 9 vs n = 5

W trakcie drugiego sezonu grypowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania SAEs pomiędzy grupami TLAI i PBO. Dwa przypadki zapalenie płuc zaklasyfikowane jako SAEs uznano za możliwie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane ze szczepieniem.

Zgony: nie odnotowano zgonów

Uwagi

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)

- Randomizacja w stosunku 3:2 według wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej (przez firmę Wyeth);
- Podwójne zaślepienie, w 1 roku szczepionka i placebo była oznaczana 1 z 5 kodów (3 z nich odnosiły się do TLAIV a 2 do PBO); w obu latach badania pacjenci, ich opiekunowie i badacze nie byli świadomi, w której grupie znajdują się uczestnicy badania; szczepionka i placebo dostarczane były w identycznie zapakowanych podajnikach

Tabela 131. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Ashkenazi 2006*.**Ashkenazi 2006 (Ashkenazi 2006, Ambrose 2014, Block 2011) (D153-P514, NCT00192205)****Metodyka**

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją		
Zaślepienie	brak zaślepienia		
Skala Jadad	2 (R2; B0; W0)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	114 ośrodków w 10 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	Wyeth Vaccines Research, MedImmune
Okres obserwacji	sezon grypowy 2002-2003		
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, że aby z 90% mocą statystyczną wykryć brak różnic oraz z 80% mocą statystyczną różnice pomiędzy grupami należy włączyć do próby 1760 osób, po 880 do każdego z ramion.		
Analiza statystyczna	<p>hipoteza równoważności będzie udowodniona, jeśli dolny zakres 90% przedziału ufności będzie przyjmował wartości powyżej -0,5, natomiast dla hipotezy wyższości, jeśli dolny zakres 95% przedziału ufności będzie przyjmował wartości powyżej 0</p> <p>dla analizy skuteczności podawano: w ocenie przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie dwustronne przedziały ufności 90% i 95% oszacowane na podstawie rozkładu dwumianowego dla wszystkich obserwowanych przypadków; w ocenie przypadków ostrego zapalenia ucha środkowego dwustronne przedziały 90% konstruowane za pomocą modelu Andersen-Gill z uwzględnieniem porównań wielokrotnych oraz leczeniem jako jedynym efektem (w przypadku, gdy w grupie TIV odnotowano by < 5 przypadków AOM surowe wskaźniki skuteczności oszacowywano na podstawie zaobserwowanej częstości bez podawania 90% CI)</p> <p>dla analizy bezpieczeństwa obliczano dwustronne 90% przedziały ufności za pomocą dokładnego dwustronnego testu Fisher'a</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo niepodobne do tych, zawartych w szczepionce • przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego • ocena efektywności • bezpieczeństwo 		

Interwencja i komparatory

TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana FluMist (*MedImmune*) podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2002–2003:

- A/New Caledonia/20/99-like,
- A/Moscow/10/99-like (A/Panama/2007/99),

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Ashkenazi 2006 (Ashkenazi 2006, Ambrose 2014, Block 2011) (D153-P514, NCT00192205)

- B/Hong Kong/330/01-like

TIV trójwartentna szczepionka inaktywowana (*Aventis Pasteur*) podawana we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce zależnej od wieku: dzieci w wieku 6-35 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast 36-59 m.ż. 0,5 ml), zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2002–2003:

- A/Moscow/10/99 (H3N2)-like strain (A/Panama/2007/99),
- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like strain (A/New Caledonia/20/99),
- B/Hong Kong/330/2001-like strain (B/Shangdong/7/97)

drugą dawkę szczepionki podawano 35 ± 7 dni później

Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek od 6 do 71 miesięcy; • nawracające schorzenia dróg oddechowych w wywiadzie (m.in. przeziębienie, AOM, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc i zapalenie oskrzelików); nawrót został zdefiniowany jako ≥ 2 zachorowania potwierdzone przez lekarza w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub od urodzenia dla uczestników młodszych niż 12 miesięcy); 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • osoby z poważnymi chorobami przewlekłymi (w tym postępująca chorobą neurologiczną), zespołem Downa lub innymi znanymi zaburzeniami cytogenetycznymi, znaną lub podejrzaną chorobą układu odpornościowego; • nadwrażliwość na jaja lub białko jaja lub jakiegokolwiek inny składnik TLAIV lub TIV; • osoby stosujące leczenie immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy systemowe; • osoby stosujące jakiegokolwiek produkty krwiopochodne (w tym immunoglobuliny) przez ostatnie 6 miesięcy; • osoby szczepione wcześniej przeciw grypie; • osoby stosujące aspirynę lub produkty zawierające w składzie salicylan w ciągu ostatnich 2 tygodni; • osoby poddane jakimkolwiek szczepieniu podlegającemu badaniom klinicznym w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania aż do momentu jego zakończenia; • osoby mieszkające w tym samym gospodarstwie domowym z osobami z obniżoną odpornością lub stosującymi leczenie immunosupresyjne. 				
Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD), zakres [mies.]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorakowe, n (%)	Wywiad medyczny, n (%)
TLAIV (N=1050) ¹	38,1 (17,4), 6,0-71,9	560 (53,3%)	1022 (97,3%)	<ul style="list-style-type: none"> • czarna: 15 (1,4%) • azjatycka: 3 (0,3%) • Hindusi: 5 (0,5%) • Inna: 5 (0,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • świszczący oddech: 495 (47,1%) • świszczący oddech w ostatnich 12 mies.: 377 (35,9%) • zdiagnozowana astma: 236 (22,5%)
TIV (N=1035) ¹	39,9 (17,2), 6,0-71,9	560 (54,1%)	1000 (96,6%)	<ul style="list-style-type: none"> • czarna: 13 (1,3%) • azjatycka: 3 (0,3%) • Hindusi: 11 (1,1%) • Inna: 8 (0,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> • świszczący oddech: 461 (44,5%) • świszczący oddech w ostatnich 12 mies.: 350 (33,8%) • zdiagnozowana astma: 236 (22,8%)

2- populacja *per-protocol*

Wyjściowe różnice między grupami pacjenci z obu grup byli dobrze dopasowani pod względem wieku, płci, pochodzenia etnicznego oraz wywiadu medycznego

Przepływ pacjentów nie przedstawiono informacji na temat przepływu pacjentów; zaprezentowano jedynie dane dotyczące przyczyn wykluczenia z analizy skuteczności

Wyniki

Analiza skuteczności

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Ashkenazi 2006 (Ashkenazi 2006, Ambrose 2014, Block 2011) (D153-P514, NCT00192205)

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie		TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)	VE (95% CI)
sezon 1, wszystkie szczepki dopasowane	PP	24/1050 (2,3%)	50/1035 (4,8%)	52,7% (21,6%; 72,2%); IS
	ITT	25/1101 (2,3%)	52/1086 (4,8%)	52,6% (22,2%; 71,8%); IS
sezon 1, wszystkie szczepki bez względu na dopasowanie	PP	29/1050 (2,8%)	60/1035 (5,8%)	52,4% (24,6%; 70,5%); IS
	ITT	30/1101 (2,7%)	63/1086 (5,8%)	53,0% (26,3%; 70,6%); IS
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego		TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)	VE (95% CI)
wszystkie szczepki bez względu na dopasowanie, AOM ogółem, wszystkie epizody		50/1048 (4,8%)	50/1034 (4,8%)	1,8% (-47,7%; 34,7%); NS
AOM związane z gripą		2/1050 (bd.)	6/1035 (bd.)	bd.
Efektywność		TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)	VE (95% CI)
Użycie antybiotyków lub innych leków stosowanych w terapii zakażeń dróg oddechowych		368/1048 (35,1%)	354/1034 (32,2%)	-2,6% (-16,3; 9,5%); NS
Niezaplanowane wizyty lekarskie (unscheduled healthcare provider visits) [dni]		878/72476 (1,2%)	949/71337 (1,3%)	8,9% (1,5%; 15,8%); IS
sezon 1	Nocna hospitalizacja	12/1048 (1,1%)	11/1034 (1,1%)	-7,6% (-134,6%; 50,3%); NS
	Liczba dni opuszczonych w szkole, przedszkole czy opiece dziennej	1145/55892 (2,0%)	1357/55490 (2,4%)	16,2% (10,4%; 21,6%); IS
	Świszczący oddech związany chorobami grypopodobnymi (influenza-like illness)	77/1048 (7,3%)	71/1034 (6,9%)	-7,0% (-42,2%; 19,4%); NS
Efektywność w populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące z potwierdzoną gripą (Ambrose 2014)		TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)	VE (95% CI)
Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem		83%	76%	-
Użycie antybiotyku		17%	26%	-
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej		57%	83%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 3,0 vs 4,3
sezon 1	Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska (unscheduled healthcare provider visits)	26%	11%	-
	AOM	9%	9%	-
	Absenteizm w opiece dziennej lub szkole (liczba dni opuszczonych na 1000 dzieci)	49	199	p < 0,01, 75% redukcja

Analiza bezpieczeństwa

Przypadki reakcji na szczepienie u > 1% pacjentów w ciągu 11	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)
--	----------------	--------------

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Ashkenazi 2006 (Ashkenazi 2006, Ambrose 2014, Block 2011) (D153-P514, NCT00192205)

dni od szczepienia			
po poda- niu 1. dawki	Jakiegokolwiek AE	863/bd. (87,2%)	791/bd. (83,7%)
	Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	729/bd. (68,3%)	579/bd. (55,1%)
	Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	231/bd. (23,5%)	208/bd. (21,4%)
	Gorączka $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$	49/bd. (5,1%)	62/bd. (6,5%)
	Kaszel	467/bd. (44,2%)	457/bd. (44,1%)
	Konieczność zastosowania leków przeciwgorączkowych	202/bd. (20,5%)	184/bd. (18,5%)
	Konieczność zastosowania leków zapobiegających gorączce	156/bd. (15,4%)	143/bd. (14,3%)
	Obniżenie apetytu	309/bd. (29,5%)	277/bd. (26,8%)
	Zmniejszenie aktywności	265/bd. (25,5%)	231/bd. (22,9%)
	Drażliwość	224/bd. (21,4%)	195/bd. (19,1%)
	Ból brzucha	136/bd. (21,1%)	131/bd. (18,5%)
	Wymioty	119/bd. (11,5%)	124/bd. (12,0%)
	Ból gardła	115/bd. (11,3%)	120/bd. (12,0%)
	Świszczący oddech	96/bd. (9,3%)	101/bd. (9,9%)
	Ból głowy	90/bd. (14,2%)	89/bd. (12,8%)
	Dreszcze	37/bd. (5,8%)	53/bd. (7,7%)
	Bóle mięśni	36/bd. (5,7%)	50/bd. (7,3%)
po poda- niu 2. dawki	Jakiegokolwiek AE	694/bd. (76,2%)	648/bd. (73,6%)
	Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	536/bd. (52,1%)	449/bd. (44,4%)
	Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	191/bd. (19,8%)	172/bd. (18,5%)
	Gorączka $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$	53/bd. (5,6%)	47/bd. (5,1%)
	Kaszel	417/bd. (40,8%)	378/bd. (37,8%)
	Konieczność zastosowania leków przeciwgorączkowych	177/bd. (18,3%)	152/bd. (15,7%)
	Konieczność zastosowania leków zapobiegających gorączce	126/bd. (12,9%)	116/bd. (11,9%)
	Obniżenie apetytu	241/bd. (23,9%)	198/bd. (19,8%)
	Zmniejszenie aktywności	181/bd. (18,4%)	157/bd. (16,1%)
	Drażliwość	171/bd. (17,2%)	142/bd. (14,3%)
	Ból brzucha	86/bd. (13,6%)	88/bd. (12,7%)
Wymioty	105/bd. (10,6%)	97/bd. (9,8%)	

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Ashkenazi 2006 (Ashkenazi 2006, Ambrose 2014, Block 2011) (D153-P514, NCT00192205)

Ból gardła	128/bd. (13,0%)	100/bd. (10,2%)
Świszczący oddech	77/bd. (7,8%)	71/bd. (7,2%)
Ból głowy	75/bd. (11,9%)	74/bd. (10,6%)
Dreszcze	28/bd. (4,5%)	26/bd. (3,8%)
Bóle mięśni	33/bd. (5,3%)	37/bd. (5,4%)

Przypadki reaktywności zaklasyfikowane jako AEs:

- po podaniu 1 dawki: TLAIv vs TIV, 33,8% vs 29,6%, $p = 0,0039$, z uwagi na wyższą częstość występowania nieżytu nosa 8,7% vs 5,3%, $p = 0,002$
- po podaniu drugiej z dawek, TLAIv vs TIV, 32,4% vs 28,6%, $p = 0,059$; częstość występowania nieżytu nosa: 6,1% vs 3,8%, $p = 0,021$ i zapalenia ucha środkowego: 3,7% vs 1,8%, $p = 0,011$

Ostre zapalenie ucha środkowego klasyfikowane jako AEs (Block 2011):

- po podaniu 1 dawki: TLAIv vs TIV, 4,6% vs 4,2%, $p = 0,677$
- po podaniu drugiej z dawek, TLAIv vs TIV, 6,8% vs 5,6%, $p = 0,281$

AEs prowadzące do przerwania leczenia: TLAIv vs TIV, $n = 0$ vs $n = 1$; 4-letnie dziecko z grupy TIV zostało wykluczone z dalszego udziału w próbie po 26 dniach od podania pierwszej dawki szczepionki, po tym jak rozwinęło się u niego zakażenie krztuścem, w opinii badaczy niezwiązane z przyjętą szczepionką

	Przypadki świszczącego oddechu	TLAIv, n/N (%)	TIV, n/N (%)
po podaniu 1. dawki	0-41 dni; jakkolwiek metoda	138/1107 (12,5%)	143/1080 (13,2%)
	0-10 dni; dziennik	96/1107 (8,7%)	101/1080 (9,4%)
	11-41 dni; opisy przypadków	56/1107 (5,1%)	53/1080 (4,9%)
	11-41 dni; raportowane przez lekarza	45/1107 (4,1%)	36/1080 (3,3%)
po podaniu 2. dawki	0-41 dni; jakkolwiek metoda	147/1068 (13,8%)	129/1046 (12,3%)
	0-10 dni; dziennik	77/1068 (7,2%)	71/1046 (6,8%)
	11-41 dni; opisy przypadków	67/1068 (6,3%)	62/1046 (5,9%)
	11-41 dni; raportowane przez lekarza	54/1068 (5,1%)	53/1046 (5,1%)

SAEs:

Odnotowano 104 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych u $n = 64$ (5,8%) pacjentów z grupy TLAIv oraz 76 przypadków u $n = 51$ (4,7%) pacjentów z grupy TIV.

U $n = 2$ pacjentów (0,2%) osób z grupy TLAIv i $n = 4$ (0,4%) z grupy TIV odnotowano SAEs, które w ocenie badaczy były co najmniej prawdopodobnie związane z podaną szczepionką (różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie).

Zgony: nie odnotowano żadnego zgonu

Uwagi

- randomizacja w stosunku 1:1 do grup TLIV i TIV, z wykorzystaniem zautomatyzowanego telefonicznego systemu IVRS;
- w badaniu nie stosowano zaślepienia pacjentów, personelu medycznego

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 132. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Belshe 2007*.

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją
Zaślepienie	podwójne zaślepienie
Skala Jadad	4 (R2; B2; W0) Klasyfikacja AOTMIT IIA
Liczba ośrodków	249 ośrodków w 20 krajach Sponsor Wyeth Vaccines Research, MedImmune
Okres obserwacji	sezon grypowy 2004-2005
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, że aby z ponad 90% mocą statystyczną wykryć wyższość szczepionki TLAIV nad TIV do badania należy włączyć grupę 8500 dzieci, zakładając, że częstość przypadków grypy w grupie TIV wyniesie 3,0% i w grupie TLAIV 1,8% (względna skuteczność na poziomie 40%) oraz przyjmując, że dane wystarczające do opracowania wyników zostaną zebrane od 90% dzieci z populacji <i>per protocol</i> ; w protokole badania sprecyzowano, że względna skuteczność odnosi się do względnego zmniejszenia częstości przypadków grypy potwierdzonej hodowlą i została zdefiniowana jako $(1 - RR) \times 100$; gdzie RR jest to obserwowana częstość przypadków w grupie TLAIV podzielona przez obserwowaną częstość w grupie TIV.
Analiza statystyczna	przedziały ufności zostały skonstruowane przy użyciu dokładnej metody dwumianowej dla wielu warstw, uwarunkowanej całkowitą liczbą przypadków, z korektą średniego prawdopodobieństwa. Metoda ta szacuje wspólne ryzyko względne dla wszystkich warstw i określa warunkowe maksimum dla szacowanego punktu wiarygodności z dokładnym przedziałem ufności, dostosowując go do czasu trwania obserwacji. W dalszej kolejności dane były stratyfikowane według wieku pacjentów w momencie podania pierwszej dawki (6-23, 24-35 i 36-59 miesięcy), wcześniejszego zaszczepienia przeciw grypie (tak/ nie), nawracającego świszczącego oddechu w wywiadzie (tak/ nie) i kraju zamieszkania. Jeśli dolna granica 95-procentowego przedziału ufności wynosiła > -30%, uznawano za spełnione kryterium <i>noninferiority</i> dla względnej skuteczności, a następnie wykonano ocenę statystycznie dla kryterium <i>superiority</i> dla skuteczności względnej. Kryterium to było spełnione, jeśli dolna granica 95-procentowego przedziału ufności wynosiła > 0%.
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo niepodobne do tych, zawartych w szczepionce przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
<p>TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana FluMist (<i>MedImmune</i>) podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2004-2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> -A/New Caledonia/20/99 (H1N1), -A/Wyoming/3/2003 (A/Fujian/411/2002 [H3N2]-like virus), -B/Jilin/20/2003 (B/Shanghai/361/2002-likevirus) <p>dotąd pacjenci otrzymywali PBO: sól fizjologiczną w postaci wstrzyknięcia domięśniowego;</p> <p>TIV trójwalentna szczepionka inaktywowana Fluzone (<i>Aventis Pasteur</i>) na terenie USA lub Vaxigrip (<i>Aventis Pasteur</i>) na terenie Europy i Biskiego Wschodu, podawane we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce określonej w ChPL (dzieci w wieku 5-35 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast 36-59 m.ż. 0,5 ml), zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2004-2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/New Caledonia/20/99 (H1N1), 	
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)	we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Belshe 2007 (Belshe 2007, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014a) (MI-CP11, NCT00128167)

- A/Wyoming/3/2003 (A/Fujian/411/2002 [H3N2]-like virus),
- B/Jiangsu/10/2003 (B/Shanghai/361/2002-like virus),

dotychczasowi pacjenci otrzymywali PBO: sól fizjologiczną w postaci aerozolu podawanego donosowo; dzieci, które wcześniej nie były szczepione przeciwko grypie otrzymywały dwie dawki przypisanej szczepionki TLAIV lub TIV; pierwszą dawkę (dawka 1) podawano w dniu 0 badania, a drugą dawkę podawano 28-42 dni później; osoby, które były wcześniej szczepione przeciwko grypie otrzymywały jedną dawkę; szczepionki były przechowywane w temperaturze 2-8°C.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek od 6 do 59 miesięcy • dopuszczano dzieci z łagodną lub umiarkowaną astmą lub świszczącym oddechem w wywiadzie (np. >42 dni przed włączeniem do badania) 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • osoby z nadwrażliwością na jakikolwiek składnik TLAIV lub TIV w wywiadzie; • osoby w stanie obniżonej odporności; • osoby z zdiagnozowanym medycznie lub leczonym świszczącym oddechem w ciągu 42 dni wcześniej; • osoby z ciężką astmą w wywiadzie (według oceny badacza); • osoby z temperaturą ciała wyższą niż 37,8 °C (100 °F) mierzoną w ustach lub ekwiwalentnie w ciągu 3 dni przed włączeniem do badania; • osoby stosujące aspirynę lub produkty zawierające w składzie salicylan w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania 				
Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [msec]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wywiad medyczny, n (%)
TLAIV (N=4179) ¹	25,7 (bd.)	2142 (51,3%)	3351 (80,2%) ²	<ul style="list-style-type: none"> • czarna: 171 (4,1%) • azjatycka: 309 (7,4%) • Latynosi: 267 (6,4%) • Inna: 81 (1,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> • świszczący oddech: 899 (21,5%) • nawracający świszczący oddech: 271 (6,5%) • zdiagnozowana astma: 164 (3,9%)
TIV (N=4173) ¹	25,6 (bd.)	2147 (51,4%)	3356 (80,4%) ²	<ul style="list-style-type: none"> • czarna: 156 (3,7%) • azjatycka: 307 (7,4%) • Latynosi: 272 (6,5%) • Inna: 82 (2,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> • świszczący oddech: 863 (20,7%) • nawracający świszczący oddech: 239 (5,7%) • zdiagnozowana astma: 169 (4,0%)

1 - populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa

2 - rasa biała bez uwzględnienia Latynosów

Wyjściowe różnice między grupami pacjenci z obu grup byli dobrze dopasowani pod względem charakterystyk demograficznych i klinicznych oraz okresu obserwacji

Przebieg pacjentów nie przedstawiono szczegółowo przebiegu pacjentów; przedstawiono przyczyny wykluczenia pacjentów z analizy skuteczności

Wyniki**Analiza skuteczności**

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)	VE (95% CI)	
PP	53/3916 (1,4%)	93/3936 (2,4%)	44,5% (22,4%; 60,6%); IS	
sezon 1, wszystkie szczepienia dopasowane	dzieci w wieku 24-35 mies.	17/bd. (1,3%)	24/bd. (1,8%)	32,6% (-25,8%; 64,5%); NS
	dzieci w wieku 36-59 mies.	13/bd. (1,7%)	37/bd. (4,7%)	65,6% (36,3%; 82,4%); IS
	dzieci w wieku 24-59 mies. ¹	bd.	bd.	52,5% (26,7%; 69,7%) ² ; IS

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Belshe 2007 (Belshe 2007, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014a) (MI-CP11, NCT00128167)

sezon 1, wszystkie szczepcy bez względu na dopasowanie	PP	153/3916 (3,9%)	338/3936 (8,6%)	54,9% (45,4%; 62,9%); IS
	dzieci w wieku 24-59 mies. ¹	bd.	bd.	54,4% (41,8%; 64,5%); IS

1 - dane z publikacji *Belshe 2008* (populacja PP);

2 - dane dla populacji ITT w tej podgrupie były podobne: VE = 55,6% (95% CI: 32,0%; 71,5%)

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)	VE (95% CI)
wszystkie szczepcy dopasowane, AOM ogółem, pierwszy epizod	10/3916 (0,3%)	10/3936 (0,3%)	0,4% (-146%; 59,6%); NS
wszystkie szczepcy bez względu na dopasowanie, AOM ogółem, pierwszy epizod	26/3916 (0,7%)	54/3936 (1,4%)	50,6% (21,5%; 69,5%), p=0,004
wszystkie szczepcy bez względu na dopasowanie, AOM ogółem, wszystkie epizody	503/3900 (12,9%)	558/3919 (14,2%)	10,3% (-2,0%; 21,2%); NS

W publikacji *Ambrose 2014a* podano informację na temat skuteczność porównania TLAIV vs PBO z badania *Belshe 2007*, uwzględniając podział na różne rodzaje grypy – umiarkowana/ciężka lub łagodna. Skuteczność szczepionki była dla nich nieco większa w przypadku pierwszej i wyniosła odpowiednio 52,2% (95% CI: 31,6%; 66,6%) i 45,0% (95% CI: 28,6%; 57,5%).

Analiza bezpieczeństwa

Przypadki reakcji na szczepienie (<i>Belshe 2008</i>)	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)	
katar/zatkany nos	359/663 (54,1%)	290/671 (43,2%)	
ból gardła	21/663 (3,2%)	35/671 (5,2%)	
kaszel	202/663 (30,5%)	215/671 (32,0%)	
wymioty	47/663 (7,1%)	43/671 (6,4%)	
ból głowy	16/663 (2,4%)	20/671 (3,0%)	
po poda- niu 1. dawki; osoby otrzymują- ce jedną dawkę	bóle mięśni	6/663 (0,9%)	13/671 (1,9%)
	dreszcze	14/663 (2,1%)	7/671 (1,0%)
	zmniejszenie aktywności (ospałość)	45/663 (6,8%)	33/671 (4,9%)
	drażliwość	96/663 (14,5%)	87/671 (13,0%)
	ból brzucha	30/663 (4,5%)	32/671 (4,8%)
	obniżenie apetytu	90/663 (13,6%)	87/671 (13,0%)
	gorączka > 37,8°C	68/663 (10,3%)	63/671 (9,4%)
	gorączka > 38,3°C	44/663 (6,6%)	42/671 (6,3%)
	gorączka > 38,9°C	23/663 (3,5%)	19/671 (2,8%)
po poda- niu 1. dawki; osoby otrzymują- ce dwie	katar/zatkany nos	740/1507 (49,1%)	613/1494 (41,0%)
	ból gardła	84/1507 (5,6%)	91/1494 (6,1%)
	kaszel	393/1507 (26,1%)	444/1494 (29,7%)
	wymioty	86/1507 (5,7%)	99/1494 (6,6%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Belshe 2007 (Belshe 2007, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014a) (MI-CP11, NCT00128167)

dawki	ból głowy	53/1507 (3,5%)	38/1494 (2,5%)
	bóle mięśni	29/1507 (1,9%)	27/1494 (1,8%)
	dreszcze	38/1507 (2,5%)	28/1494 (1,9%)
	zmniejszenie aktywności (ospałość)	107/1507 (7,1%)	106/1494 (7,1%)
	drażliwość	163/1507 (10,8%)	158/1494 (10,6%)
	ból brzucha	83/1507 (5,5%)	94/1494 (6,3%)
	obniżenie apetytu	188/1507 (12,5%)	178/1494 (11,9%)
	gorączka >37,8°C	214/1507 (14,2%)	184/1494 (12,3%)
	gorączka >38,3°C	112/1507 (7,4%)	109/1494 (7,3%)
	gorączka >38,9°C	54/1507 (3,6%)	61/1494 (4,1%)
po podaniu 2. dawki	katar/zatkany nos	509/1413 (36,0%)	464/1423 (32,6%)
	ból gardła	70/1413 (5,0%)	64/1423 (4,5%)
	kaszel	352/1413 (24,9%)	349/1423 (24,5%)
	wymioty	80/1413 (5,7%)	85/1423 (6,0%)
	ból głowy	31/1413 (2,2%)	29/1423 (2,0%)
	bóle mięśni	11/1413 (0,8%)	16/1423 (1,1%)
	dreszcze	11/1413 (0,8%)	19/1423 (1,3%)
	zmniejszenie aktywności (ospałość)	42/1413 (3,0%)	54/1423 (3,8%)
	drażliwość	61/1413 (4,3%)	69/1423 (4,8%)
	ból brzucha	55/1413 (3,9%)	51/1423 (3,6%)
	obniżenie apetytu	88/1413 (6,2%)	105/1423 (7,4%)
	gorączka >37,8°C	137/1413 (9,7%)	141/1423 (9,9%)
	gorączka >38,3°C	67/1413 (4,7%)	83/1423 (5,8%)
	gorączka >38,9°C	36/1413 (2,5%)	39/1423 (2,7%)

Ostre zapalenie ucha środkowego (Block 2011)

- po podaniu pierwszej z dawek, TLAIv vs TIV, 14,8% vs 14,4%, p = 0,772
- po podaniu drugiej z dawek, TLAIv vs TIV, 7,1% vs 8,6%, p = 0,028, różnice istotne statystycznie

	Przypadki świszczącego oddechu	TLAIv, n/N (%)	TIV, n/N (%)
po podaniu 1. dawki	Ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej szczepione	19/933 (2,0%)	17/947 (1,8%)
	Ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczepione	74/3246 (2,3%)	48/3226 (1,5%)
	Dzieci <24 m.ż.; wcześniej szczepione	17/267 (6,4%)	3/269 (1,1%)
	Dzieci <24 m.ż.; wcześniej nieszczepione	155/1725 (9,0%)	34/1706 (2,0%)
	Dzieci ≥24 m.ż.; wcześniej szczepione	112/666 (16,8%)	14/678 (2,1%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Belshe 2007 (Belshe 2007, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014a) (MI-CP11, NCT00128167)

	Dzieci ≥ 24 m.ż.; wcześniej nieszczone	119/1521 (7,8%)	14/1520 (0,9%)
	Dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej szczepione	98/110 (89,1%)	7/78 (9,0%)
	Dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczone	112/173 (64,7%)	12/161 (7,5%)
	Dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej szczepione	19/835 (2,3%)	10/869 (1,2%)
	Dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczone	162/3073 (5,3%)	36/3065 (1,2%)
	Ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczone	273/3002 (9,1%)	67/3034 (2,2%)
	Dzieci < 24 m.ż.; wcześniej nieszczone	257/1578 (16,3%)	39/1595 (2,4%)
po poda- niu 2. dawki	Dzieci ≥ 24 m.ż.; wcześniej nieszczone	216/1424 (15,2%)	28/1439 (1,9%)
	Dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczone	148/210 (70,5%)	14/140 (10,0%)
	Dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczone	265/2854 (9,3%)	53/2894 (1,8%)
	Przypadki świszczącego oddechu do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)
	Dzieci 6-59 m.ż.	365/4179 (8,7%)	326/4173 (7,8%)
	Dzieci 6-11 m.ż.	93/684 (13,6%)	71/683 (10,4%)
	Dzieci 12-59 m.ż.	272/3495 (7,8%)	255/3490 (7,3%)
	Hospitalizacje do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)
	Dzieci 6-59 m.ż.	130/4179 (3,1%)	119/4173 (2,9%)
	Dzieci 6-11 m.ż.	42/684 (6,1%)	18/683 (2,6%)
	Dzieci 12-59 m.ż.	88/3495 (2,5%)	101/3490 (2,9%)
	Przyczyny hospitalizacji do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)
	oddechowe	22/684 (3,2%)	8/683 (1,2%)
	związane z układem pokarmowym	13/684 (1,9%)	0/683 (0,0%)
	hematologiczne/onkologiczne	2/684 (0,3%)	0/683 (0,0%)
Dzieci w wieku 6-11 m.ż.	zakaźne	8/684 (1,2%)	3/683 (0,4%)
	związane z układem mięśniowo-szkieletowym/ urazy	2/684 (0,3%)	1/683 (0,1%)
	neurologiczne	1/684 (0,1%)	0/683 (0,0%)
	inne	1/684 (0,1%)	0/683 (0,0%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Belshe 2007 (Belshe 2007, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014a) (MI-CP11, NCT00128167)

Dzieci w wieku 12-59 m.ż.	oddechowe	44/3495 (1,3%)	46/3490 (1,3%)
	związane z układem pokarmowym	20/3495 (0,6%)	30/3490 (0,9%)
	hematologiczne/onkologiczne	3/3495 (0,1%)	1/3490 (0,0%)
	zakaźne	14/3495 (0,4%)	5/3490 (0,1%)
	związane z układem mięśniowo-szkieletowym/ urazy	6/3495 (0,2%)	7/3490 (0,2%)
	neurologiczne	3/3495 (0,1%)	11/3490 (0,3%)
	inne	5/3495 (0,1%)	10/3490 (0,3%)
Dzieci w wieku 6-59 m.ż.	oddechowe	66/4179 (1,6%)	54/4173 (1,3%)
	związane z układem pokarmowym	33/4179 (0,8%)	38/4173 (0,9%)
	hematologiczne/onkologiczne	5/4179 (0,1%)	1/4173 (0,0%)
	zakaźne	22/4179 (0,5%)	8/4173 (0,2%)
	związane z układem mięśniowo-szkieletowym/ urazy	8/4179 (0,2%)	8/4173 (0,2%)
	neurologiczne	4/4179 (0,1%)	11/4173 (0,3%)
	inne	6/4179 (0,1%)	10/4173 (0,2%)
SAEs		TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)
6-59 m.ż.		136/4179 (3,3%)	128/4173 (3,1%)
6-11 m.ż.		44/684 (6,4%)	23/683 (3,4%)
12-59 m.ż.		92/3495 (2,6%)	255/3490 (7,3%)
SAEs związane ze szczepieniem ¹		2/bd. (0,2%)	4/bd. (0,4%)

1- dane przedstawiono w publikacji *Belshe 2008*; w grupie TLAIV (zapalenie oskrzelików u dwojga dzieci, zaostrzenie astmy, świszczący oddech, ostre zapalenie żołądka i jelit oraz reaktywne choroby dróg oddechowych) i pięć przypadków w grupie IV (zapalenie płuc, świszczący oddech, drgawki gorączkowe, drgawki gorączkowe i zapalenie płuc, i wirusowe zapalenie żołądka i jelit)

Zgony: w każdej z grup odnotowano po jednym zgonie – przyczyną jednego z nich była aspiracja ciała obcego, a drugiego pożar domu.

Nowe rozpoznania chorób przewlekłych: nieczęste w obu grupach, ogólnie częstość występowania wyniosła 1,7% w grupie TLAIV 1,3% w grupie TIV.

Uwagi

- randomizacja w stosunku 1:1 do grup TLIV i TIV, z wykorzystaniem generowanych centralnie list randomizacyjnych, z czynnikami: wiek w momencie otrzymania pierwszej dawki leku, status wcześniejszego szczepienia przeciwko grypie (tak/nie), obecność lub brak nawracającego świszczącego oddechu w wywiadzie (≥ 3 epizodów świszczącego oddechu wymagających konsultacji medycznej lub hospitalizacji, raportowane przez rodziców lub wykazane w dokumentacji medycznej), miejsca zamieszkania;
- w badaniu stosowano podwójne zaślepienie; pacjenci z obu grup otrzymywali PBO, sól fizjologiczną podawaną we wstrzyknięciu domięśniowym lub donosowo odpowiednio w grupie TLAIV i TIV; zaślepienie dotyczyło pacjentów, ich rodziców lub opiekunów, personelu klinicznego (badaczy, pielęgniarzy i koordynatorów) oraz personelu oceniającego wyniki kliniczne, biostatystyków oraz osoby przetwarzające dane zatrudnione przez sponsora badania

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 133. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Ilyushina 2015*.

Ilyushina 2015 (NCT01246999)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją
Zaślepienie	bez zaślepienia
Skala Jadad	1 (R1; B0; W0)
Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	2 ośrodki w 1 kraju (USA)
Sponsor	<i>Division of Intramural Research of the NIAID, National Institutes of Health; American Recovery and Reinvestment Act funding; Bill & Melinda Gates Foundation</i>
Okres obserwacji	sezon grypowy 2010-2011 i 2011-2012
Oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnego oszacowania próby
Analiza statystyczna	wydalenie wirusa grypy (<i>virus shedding</i>) oceniano za pomocą regresji Poisson'a analizy skuteczności prowadzono wśród 11 dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV oraz 15 dzieci, które otrzymały jedną dawkę TLAIV i jedną dawkę TIV, natomiast analizę bezpieczeństwa wśród wszystkich dzieci, dla których były dostępne dane. W ramach niniejszego raportu zostały jednak uwzględnione dane dla analizy bezpieczeństwa dla grupy otrzymujących po jednej lub dwie dawki TLAIV lub TIV.
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie) zakres wydalania wirusa grypy (<i>virus shedding</i>) (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> TLAIV: FluMist podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2010-2011 i 2011-2012 przez FDA: <ul style="list-style-type: none"> A/California/07/09 (H1N1), A/Perth/16/09 (H3N2), B/Brisbane/60/08 drugą dawkę szczepionki podawano po 28 dniach TIV: podawana we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce zależnej od wieku: dzieci w wieku 24-36 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast w wieku od 37 m.ż. do 9 lat 0,5 ml) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2010-2011 i 2011-2012 przez FDA: <ul style="list-style-type: none"> A/California/07/09 (H1N1), A/Perth/16/09 (H3N2), B/Brisbane/60/08 drugą dawkę szczepionki podawano po 28 dniach 	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 2 do 9 lat¹ dobry stan kliniczny oceniany poprzez: czynności życiowe (częstość akcji serca <140 uderzeń na minutę, ciśnienie tętnicze: skurczowe ≥ 90 mm Hg i ≤ 140 mm Hg; rozkurczowe ≤ 90 mm Hg; temperatura w jamie ustnej <100,0; lub ukierunkowane badanie fizykalne, jeśli na podstawie wywiadu medycznego; stabilny stan zdrowia definiuje się jako: brak niedawnego wzrostu ilości stosowanych leków na receptę; dawki lub częstości podawania leków w ciągu ostatnich 3 miesięcy; wartości parametrów dla danej
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)	we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Ilyushina 2015 (NCT01246999)**Kryteria
wykluczenia**

- jednostki chorobowej mieszczące się w granicach normy ciągu ostatnich 6 miesięcy¹
- brak potwierdzonej laboratoryjnie infekcji nowym wirusem H1N1 w wywiadzie
 - nadwrażliwość na jaja lub jakiegokolwiek inny składnik TLAIV lub TIV1,
 - osoby ze świszczącym oddechem w wywiadzie¹
 - osoby z czynną chorobą nowotworową¹
 - osoby z zaburzeniami odporności wynikającymi z choroby podstawowej¹
 - osoby z ostrym lub przewlekłym stanem chorobowym, który w opinii badacza spowodowałby, że szczepienia byłyby niebezpieczne lub utrudniał ocenę odpowiedzi (w tym przewlekłe stany uznawane za czynniki ryzyka powikłań grypy lub przeciwwskazania do szczepienia LAIV, w tym przewlekłe choroby serca [z wyjątkiem nadciśnienia] lub choroby płuc [w tym astma], cukrzyca lub upośledzenie czynności nerek¹
 - osoby z ostrym stanem chorobowym lub temperaturę w jamie ustnej wyższą niż 97,9 ° C (37,7 ° C) w ciągu 3 dni przed rejestracją lub szczepieniem; osoby z ostrym stanem chorobowym chorobą, które leczono objawowo, kwalifikują się do badania tak długo, jak leczenie to jest zakończone, a objawy ustąpiły > 3 dni przed włączeniem¹
 - osoby z dowolnym stanem, który w ocenie badacza stwarza niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta lub powoduje, że nie jest on w stanie spełnić wymagań protokołu¹
 - osoby stosujące leczenie immunosupresyjne lub leki cytotoksyczne lub chemioterapię przeciwnowotworową lub radioterapię¹
 - osoby długoterminowo (> 2 tygodnie) stosujące doustne lub pozajelitowe steroidy lub sterydy wziewne w dużej dawce (> 800 mg / dzień dipropionianu beklometazonu lub jego równoważnika) w ciągu poprzednich 6 miesięcy (dozwolone są sterydy donosowe i miejscowe)¹
 - osoby otrzymujące immunoglobulinę lub inny produkt krwiopochodny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania¹
 - osoby, które otrzymały szczepionkę inaktywowaną w ciągu 2 tygodni lub żywą szczepionkę w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub u których planowane jest podanie kolejnej szczepionki w ciągu najbliższych 28 dni (lub 56 dni dla nieotrzymujących szczepionek)¹
 - osoby aktualnie biorące udział lub planujące udział w badaniu eksperymentalnym środek (oceniającym szczepionkę, lek, produkt biologiczny, urządzenie krwiopochodne) lub otrzymały eksperymentalny środek w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem do badania lub planują otrzymać inny eksperymentalny czynnik podczas trwania badania, lub zamierzające oddać krew podczas trwania badania¹,
 - osoby z zakażeniem wirusem HIV, zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C w wywiadzie¹,
 - osoby z zespołem Guillain-Barré w ciągu 6 tygodni po otrzymaniu szczepionki przeciw grypie w wywiadzie¹,
 - potwierdzona laboratoryjnie infekcja nowym wirusem H1N1 w wywiadzie¹

1 - na podstawie informacji zamieszczonych na portalu clinicaltrials.gov

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD), zakres [msc]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wywiad medyczny, n (%)
TLAIV i TIV (N = 34)	bd., 2 lata 3 msc - 9 lat 8 msc ¹	17 (50,0%*)	30 (88,2%*)	<ul style="list-style-type: none"> • czarna: 3 (8,8%*) • inna: 1 (2,9%*) 	bd.

1 -- jak podali autorzy publikacji średni wiek dzieci, które początkowo otrzymywały TLAIV wynosił 69 miesięcy, a w grupie TIV 64 miesięcy

Wyjściowe różnice między grupami nie oszacowano różnic pomiędzy grupami

Przeptyw pacjentów	Randomizacja	Ukończenie badania	Przedwczesne zakończenie badania	Włączeni do analizy bezpieczeństwa
TLAIV	34	31 (91%)	3 (9%)	TLAIV1d: 13; TLAIV2d: 11

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Ilyushina 2015 (NCT01246999)

TIV

TIV1d: 18; TIV2d: 3

Wyniki**Analiza skuteczności**

bd.

Analiza bezpieczeństwa

	Przypadki reakcji na szczepienie	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)
1. dawka	gorączka	0/13 (bd.)	2/18 (bd.)
	infekcje górnych dróg oddechowych	5/13 (bd.)	0/18 (bd.)
	infekcje dolnych dróg oddechowych	0/13 (bd.)	0/18 (bd.)
	reakcje miejscowe	5/13 (bd.)	12/18 (bd.)
2. dawka	gorączka	0/11 (bd.)	0/3 (bd.)
	infekcje górnych dróg oddechowych	0/11 (bd.)	0/3 (bd.)
	infekcje dolnych dróg oddechowych	0/11 (bd.)	0/3 (bd.)
	reakcje miejscowe	1/11 (bd.)	1/3 (bd.)

Uwagi

- w publikacji nie zaprezentowano szczegółowych informacji dotyczących procedury randomizacji i jej utajnienia;
- w badaniu nie stosowano zaślepienia pacjentów, personelu medycznego;
- analizy skuteczności prowadzono wśród 11 dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV oraz 15 dzieci, które otrzymały jedną dawkę TLAIV i jedną dawkę TIV, natomiast analizę bezpieczeństwa wśród wszystkich dzieci, dla których były dostępne dane. W ramach niniejszego raportu zostały jednak uwzględnione dane dla analizy bezpieczeństwa dla grupy otrzymujących po jednej lub dwie dawki TLAIV lub TIV.

Tabela 134. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Vesikari 2006a.**Vesikari 2006a****Metodyka**

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją		
Zaślepienie	podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	3 (R1, B2, W0)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	51 (Finlandia)	Sponsor	Wyeth Vaccines Research and MedImmune Vaccines
Okres obserwacji	1 sezon grypowy: od 16 listopada 1999 r. do 15 lutego 2000 r.		
Oszacowanie wielkości próby	nie		
Analiza statystyczna	Analiza bezpieczeństwa – przedstawiono ocenę bezpieczeństwa dla wszystkich dzieci, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę ocenianej szczepionki		

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Vesikari 2006a

Punkty końcowe

Analiza bezpieczeństwa: oceniana za pomocą kart codziennie wypełnianych przez pacjenta lub opiekuna przez 21 dni: reakcja na szczepienie, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oraz $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$ (mierzona w odbycie), katar, kaszel, nieżyt nosa lub zatłokany nos, ból gardła, drażliwość, ból głowy, dreszcze, wymioty, senność, ból mięśni.

Ciężkie zdarzenia niepożądane – oceniane przez 42 dni po podaniu, włącznie z koniecznością hospitalizacji

Interwencja i komparatory

Interwencja

- skład (MedImmune Vaccines):
 - A/Beijing/262/95 (H1N1)
 - A/Sydney/05/97 (H3N2)
 - B/Harbin/7/98
- każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 107 jednostek danego szczepu wirusa
- podawano donosowo 1 dawkę, a 42 dni po jej otrzymaniu dzieci mogły otrzymać drugą dawkę (już bez zaślepienia)

Komparator

- w postaci płynu omocznioowego, zebranego z nieskażonych jaj, stabilizowanego za pomocą buforu sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowego

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 9 do < 36 miesięcy • dobry stan zdrowia • dzieci uczęszczające do opieki dziennej w Tampere i Turku w Finlandii, przez co najmniej 3 dni w ciągu tygodnia na co najmniej 4 godziny na dzień (dzieci miały być częścią grupy kontaktowej, ≤ 4 osoby, z których ≥ 1 otrzymała szczepionkę)
---------------------------	--

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • poważna choroba przewlekła • immunosupresja
-----------------------------	--

Charakterystyka populacji ^A	Średni wiek w momencie szczepienia (SD; mediana [zakres]) [mies.]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Inna rasa, n (%)
TLAIV, N = 98	27,0 (6,7; 28,6 [10,0-35,8])	44 (45%)	95 (97%)	2 (2%)	0 (0%)
PBO, N = 99	25,8 (6,7; 27,1 [9,2-36,0])	44 (44%)	96 (97%)	1 (1%)	0 (0%)

Wyjściowe różnice między grupami Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów w obu fazach leczenia były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.

Przebieg pacjentów	Randomizacja	Ukończenie badania	Przedwczesne zakończenie badania [#]
TLAIV	98	96* (98%)	2 (2%*)
PBO	99	95* (96%)	3 (3%*) ^A
Ogółem	197	191 (97%)	5 (2,5%)

Fluenz Tetra[®] (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Vesikari 2006a

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

wycofanie zgody przez rodziców/opiekunów (TLAIV vs PBO: 2 (2%) vs 2 (2%)); AEs (0 vs 1 (1%));

^ nie podano przyczyny przedwczesnego zakończenia próby przez 1 pacjenta z grupy PBO.

Wyniki				
Analiza bezpieczeństwa				
AEs	TLAIV		PBO	
	N	n (%)	N	n (%)
Katar	96	77 (80,2%)	97	73 (75,3%)
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	84*	43 (51,2%)	86*	44 (51,2%)
Gorączka $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$	75*	3 (4,0%)	77*	8 (10,4%)
Ból głowy	89*	4 (4,5%)	94*	3 (3,2%)
Ból gardła	92*	11 (12,0%)	96*	13 (13,5%)
Kaszel	93*	47 (50,5%)	97*	49 (50,5%)
Dreszcze	91*	4 (4,4%)	95*	6 (6,3%)
Ból mięśni	87*	2 (2,3%)	91*	3 (3,3%)
Senność	94*	19 (20,2%)	94*	21 (22,3)
Drażliwość	94*	39 (41,5%)	95*	32 (33,7%)
Wymioty	95*	6 (6,3%)	95*	6 (6,3%)
Konieczność stosowania leków przeciwo- rączkowych	95*	13 (13,7%)	95*	16 (16,8%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Uwagi	
•	randomizacja przeprowadzona w stosunku 1:1, nie przedstawiono dodatkowych szczegółów odnośnie randomizacji
•	podwójne zaślepienie; placebo pod względem opakowania i oznaczenia identyczne ze szczepionką; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek
•	rekrutacja dzieci do badania odbyła się w listopadzie 1999 r.

Tabela 135. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Zangwill 2001

Zangwill 2001			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją		
Zaślepienie	podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	3 (R2, B1, W0)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	bd. (Południowa Kalifornia)	Sponsor	Aviron

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Zangwill 2001

Okres obserwacji	1 sezon grypowy
Oszacowanie wielkości próby	nie
Analiza statystyczna	w badaniu nie przeprowadzono analizy skuteczności, a jedynie analizę immunogenności ora zdarzeń niepożądanych związanych z przeprowadzonymi szczepieniami analizę bezpieczeństwa przedstawiono w postaci częstości występowania zdarzeń niepożądanych – odsetki pacjentów z poszczególnymi AEs
Punkty końcowe	<u>analiza bezpieczeństwa</u> : ocena obecności zdarzeń niepożądanych pojawiających się po 1 dawce i po 2 dawce. W badaniu oceniano częstość występowania: gorączka, katar, ból gardła, zmniejszenie aktywności, kaszel, ból mięśni, dreszcze, wymioty, drażliwość

Interwencja i komparatory**Interwencja**

Grupy 1-3:

- skład:
 - A/Shenzhen/227/95 (H1N1)
 - A/Wuhan/359/95 (H3N2)
 - B/Harbin/7/94
- każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^7 jednostek danego szczepu wirusa
 - podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie około 60 dni

Grupa 4:

- A/Texas/36/91-like (H1N1)
- A/Wuhan/359/95 (H3N2)
- B/Harbin/7/94
- każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{6,7}$ jednostek danego szczepu wirusa

podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie około 60 dni

Komparator:

w postaci płynu omocznioowego, zawierającego bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 12 do 36 miesięcy • dzieci otoczone opieką ambulatoryjną klinik pediatrycznych na terenie Południowej Kalifornii
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • alergia na jajka lub białko jajka • istotne choroby przewlekłe, którą są wskazaniem do otrzymania szczepionki inaktywowanej • niedobór odporności lub terapia immunosupresyjna • ostra choroba przebiegająca z gorączką w ciągu 7 dni lub choroba górnych dróg oddechowych w ciągu 3 dni po szczepieniu • wcześniejsze otrzymanie TLAIV lub inaktywowanej szczepionki przeciw grypie • otrzymanie leku w fazie badań w ciągu 1 mies. po szczepieniu • otrzymanie jakiegokolwiek innej żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu miesiąca lub przewidywane

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Zangwill 2001

otrzymanie kolejnej żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu 1 mies. po zaszczepieniu w badaniu

- otrzymanie jakiegokolwiek inaktywowanej szczepionki w ciągu 2 tyg. lub przewidywane otrzymanie takiej kolejnej inaktywowanej szczepionki w ciągu 2 tyg. od otrzymania szczepienia w badaniu
- świszczący oddech lub stosowanie leków rozszerzających oskrzela w ciągu 2 tyg. przed szczepieniem
- otrzymanie jakichkolwiek produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed szczepieniem lub przewidywane ich otrzymanie podczas trwania badania
- przewidywane otrzymanie jakichkolwiek donosowych leków w ciągu 10 pierwszych dni po zaszczepieniu
- brak telefonu w gospodarstwie domowym

Charakterystyka populacji	Średni wiek w momencie szczepienia (SD, mediana [zakres]) [mies.]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Inna rasa, n (%)
OGÓŁEM, N = 474 [^]	bd.	251* (53%)	228* (48%)	57* (12%)	166* (35%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] liczba dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepionki.

Wyjściowe różnice między grupami Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów w obu fazach leczenia były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.

Przeływ pacjentów W badaniu nie odnaleziono informacji dotyczącej przepływu pacjentów

Wyniki

Analiza bezpieczeństwa

AEs	TLAIV grupa 1	TLAIV grupa 2	TLAIV grupa 3	TLAIV grupa 4	PBO
	1. dawka				
gorączka >37,7°C	19%	17%	16%	26%	14%
katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	64% p<0,05	68% p<0,05	65% p<0,05	63% p < 0,05	49%
ból gardła	8%	7%	4%	4%	9%
zmniejszona aktywność (apatia)	13%	20%	14%	21%	16%
kaszel	23%	33%	21%	15%	24%
ból głowy	6% p<0,05	10% p<0,05	11% p<0,05	8% p < 0,05	2%
ból mięśni	8%	7%	3%	6%	6%
dreszcze	6%	9%	2%	8%	8%
wymioty	11%	8%	8%	8%	9%
drażliwość	37%	35%	32%	35%	33%
	1. dawka				
gorączka >37,7°C	12%		12%	11%	7%

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Zangwill 2001

katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	35%	39%	38%	27%
ból gardła	5%	4%	7%	5%
zmniejszona aktywność (apatia)	16%	22%	12%	9%
kaszel	18%	22%	25%	16%
ból głowy	5%	5%	5%	6%
ból mięśni	3%	4%	3%	2%
dreszcze	7% p<0,05	6% p<0,05	4% p<0,05	3%
wymioty	8%	7%	5%	6%
drażliwość	24%	26%	24%	21%

Uwagi

- randomizacja przeprowadzona w oparciu o generowane komputerowo listy
- podwójne zaślepienie: zaślepienie uczestników, opiekunów oraz badaczy; nie podano informacji dot. zaślepienia osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, badania bez randomizacji, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, badania RCT QLAIV vs TLAIV (metodyka, skuteczność, bezpieczeństwo), badania bez randomizacji (w zbliżonej grupie wiekowej, pozostałe – opis immunogenności i zmienności sezonowej), opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[BADAŃ]	badania RCT TLAIV vs PBO (bezpieczeństwo), badania RCT TLAIV vs TIV (metodyka, bezpieczeństwo), opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[BADAŃ]	badania RCT TLAIV vs PBO (metodyka, skuteczność), badania RCT TLAIV vs TIV (skuteczność), opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[OPIS]	opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Block 2012
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, badania bez randomizacji, ograniczenia
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	38
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	39
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	40
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	41
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizami.....	52
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.....	56
Tabela 7. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności żywej, atenuowanej szczepionki u dzieci.....	57
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania <i>Block 2012, QLAIIV vs TLAIV</i>	70
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Block 2012, QLAIIV vs TLAIV</i>	72
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>Block 2012, QLAIIV vs TLAIV</i> , przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	73
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu <i>Block 2012; QLAIIV vs TLAIV</i>	76
Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania <i>Block 2012, QLAIIV vs TLAIV</i>	76
Tabela 13. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>Block 2012; QLAIIV vs TLAIV</i>	78
Tabela 14. Wyniki oceny zmian miana przeciwciał, badanie <i>Block 2012, TLAIV vs QLAIIV</i>	78
Tabela 15. Ocena serokonwersji/seroodpowiedzi, badanie <i>Block 2012, TLAIV vs QLAIIV</i>	80
Tabela 16. Wyniki oceny bezpieczeństwa w całej analizowanej populacji, badanie <i>Block 2012, QLAIIV vs TLAIV</i>	82
Tabela 17. Wyniki oceny bezpieczeństwa wśród dzieci w wieku 2-8 lat, badanie <i>Block 2012, QLAIIV vs TLAIV</i>	83
Tabela 18. Charakterystyka metodyki badań oceniających porównanie TLAIV vs PBO.....	87
Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO, przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	91
Tabela 20. Przepływ pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.....	97
Tabela 21. Włączenie lub wykluczenia pacjentów z analizy immunogenności w próbie <i>Breiman 2009</i>	101
Tabela 22. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.....	103
Tabela 23. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badań oceniających porównanie TLAIV vs PBO.....	107
Tabela 24. Opis interwencji stosowanych w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.....	112
Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów z przypadkiem grypy potwierdzonej wirusologicznie, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998, Forrest 2008, Tam 2007 i Vesikari 2006</i>	116

Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów z AOM ogółem, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998, Forrest 2008, Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i>	133
Tabela 27. Liczba i odsetek pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego z gorączką, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998</i> i <i>Vesikari 2006</i>	136
Tabela 28. Liczba i odsetek pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego związanym z grypą, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998</i> i <i>Vesikari 2006</i>	141
Tabela 29. Liczba i odsetek pacjentów z LRD ogółem lub związanych z grypą, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Belshe 1998</i>	148
Tabela 30. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO; badanie <i>Vesikari 2006</i>	149
Tabela 31. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO (badanie <i>Vesikari 2006</i>); publikacja <i>Ambrose 2014</i>	150
Tabela 32. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO (badanie <i>Belshe 1998</i>); publikacja <i>Belshe 2000a</i>	152
Tabela 33. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; pierwszy sezon, po podaniu pierwszej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach).	156
Tabela 34. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach).	172
Tabela 35. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; drugi sezon (dane wykorzystane w metaanalizach).	184
Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 1998</i>	194
Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 1998</i> ; ocena objawów występujących u pacjentów pomiędzy 0 a 10 dniem po podaniu szczepionki (<i>Piedra 2002</i>).	197
Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 1998</i> ; ocena zużycia leków w trakcie 10 dni po podaniu szczepionki (<i>Belshe 2000a, Piedra 2002</i>).	198
Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bergen 2004</i> – AEs.	199
Tabela 40. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Breiman 2009</i> – przypadki reakcji na szczepienie.	201
Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bracco 2009</i> – przypadki reakcji na szczepienie.	205
Tabela 42. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bracco 2009</i> – jakiegokolwiek AEs.	209
Tabela 43. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bracco 2009</i> – AEs występujące u $\geq 1\%$ pacjentów.	211
Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bracco 2009</i> – SAEs.	215
Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Tam 2007</i> – przypadki reakcji na szczepienie.	217
Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006</i> – przypadki reakcji na szczepienie.	222
Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006a</i> – przypadki reakcji na szczepienie.	228
Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006a</i> – klinicznie istotne AEs.	229
Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006a</i> – SAEs.	229
Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006a</i> – przerwanie leczenia z powodu AEs.	230

Tabela 51. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Zangwill 2001</i> –AEs.	230
Tabela 52. Charakterystyka metodyki badań oceniających porównanie TLAIV vs TIV.	235
Tabela 53. Przepływ pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.	236
Tabela 54. Przyczyny wykluczenia z analizy skuteczności w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV. .	237
Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV, przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	239
Tabela 56. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.	242
Tabela 57. Wyjściowa charakterystyka w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.	245
Tabela 58. Opis interwencji stosowanych w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.	247
Tabela 59. Liczba i odsetek pacjentów z przypadkiem grypy potwierdzonej wirusologicznie, TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i>	249
Tabela 60. Liczba i odsetek pacjentów z danym przypadkiem AOM, TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i>	255
Tabela 61. Liczba i odsetek pacjentów z danym przypadkiem AOM związanym z grypą, TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (publikacja <i>Block 2011</i>).	257
Tabela 62. Liczba i odsetek pacjentów z LRD związanymi z grypą, TLAIV vs TIV; badanie <i>Belshe 2007</i>	257
Tabela 63. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i>	258
Tabela 64. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs TIV (badanie <i>Ashkenazi 2006</i>); publikacja <i>Ambrose 2014</i>	259
Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs TIV; przypadki reakcji na szczepienie po podaniu drugiej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach).	262
Tabela 66. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs TIV; SAEs (dane wykorzystane w metaanalizach).	272
Tabela 67. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Ashkenazi 2006</i> – przypadki reakcji na szczepienie u > 1% pacjentów w ciągu 11 dni od szczepienia.	273
Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Ashkenazi 2006</i> - przypadki świszczącego oddechu.	277
Tabela 69. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Ashkenazi 2006</i> – SAEs.	279
Tabela 70. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> - reakcje reaktogenności występujące w ciągu 10 dni od szczepienia (<i>Belshe 2008</i>).	280
Tabela 71. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> – przypadki świszczącego oddechu 42 dni po podaniu szczepionki.	283
Tabela 72. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> – przypadki świszczącego oddechu do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki.	286
Tabela 73. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> – hospitalizacje do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki.	287

Tabela 74. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> – przyczyny hospitalizacji do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki.....	288
Tabela 75. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> – SAEs do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki.....	290
Tabela 76. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Ilyushina 2015</i> – przypadki reaktogenności.....	291
Tabela 77. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w opisie: <i>Baxter 2017, Mallory 2018, McNaughton 2016, Stockwell 2017</i>	293
Tabela 78. Przepływ pacjentów w badaniach <i>Baxter 2017, Mallory 2018, McNaughton 2016</i> oraz <i>Stockwell 2017</i>	296
Tabela 79. Kryteria włączenia i wykluczenia uczestników badań <i>Baxter 2017, Mallory 2018, Stockwell 2017</i>	298
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa dzieci uwzględnionych w badaniu <i>Mallory 2018</i>	301
Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa dzieci uwzględnionych w badaniu <i>Stockwell 2017</i>	301
Tabela 82. Charakterystyka procedur którym zostały poddane osoby badane.	304
Tabela 83. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu <i>Baxter 2017</i>	305
Tabela 84. Ocena bezpieczeństwa szczepienia w badaniu <i>Mallory 2018</i>	307
Tabela 85. Częstość występowania poszczególnych AEs w badaniu <i>McNaughton 2016</i>	307
Tabela 86. Ryzyko pojawienia się gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w dniach 0-2 po szczepieniu; badanie <i>Stockwell 2017</i>	309
Tabela 87. Charakterystyka metodyki badań <i>Caspard 2018, Stockwell 2017a, Haber 2015</i>	314
Tabela 88. Przepływ pacjentów w badaniach <i>Caspard 2018, Stockwell 2017a, Haber 2015</i>	315
Tabela 89. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badań <i>Caspard 2018, Stockwell 2017a, Haber 2015</i>	317
Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania <i>Caspard 2018</i>	319
Tabela 91. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania <i>Stockwell 2017a</i>	320
Tabela 92. Charakterystyka populacji w wieku 2-17 lat w raportach, które wpłynęły do systemu VAERS w badaniu <i>Haber 2015</i>	322
Tabela 93. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach <i>Caspard 2018, Stockwell 2017a, Haber 2015</i>	323
Tabela 94. Hospitalizacje ogółem i z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi; QLAIV vs brak szczepienia vs IIV; badanie <i>Caspard 2018</i>	324
Tabela 95. Hospitalizacje – kohorta QLAIV, porównanie okresu zwiększonego ryzyka i okresu kontrolnego; badanie <i>Caspard 2018</i>	325
Tabela 96. Zgłoszenia do szpitala związane z innymi stanami medycznymi; badanie <i>Caspard 2018</i>	326
Tabela 97. Gorączka i objawy związane z oddychaniem; QLAIV vs QIV; badanie <i>Stockwell 2017a</i>	326
Tabela 98. Ciężkie (<i>serious</i>) AEs, zgony oraz najczęstsze AEs wg MedDRA w grupie wiekowej 2-17 lat w publikacji <i>Haber 2015</i>	329

Tabela 99. Charakterystyka metodyki badań <i>Chung 2019, Ohmit 2016, Buchan 2018, Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Nohynek 2016</i>	334
Tabela 100. Przepływ pacjentów w badaniach <i>Chung 2019, Ohmit 2016, Buchan 2018, Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Nohynek 2016</i>	335
Tabela 101. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badań <i>Chung 2019, Ohmit 2016, Buchan 2018, Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Nohynek 2016</i>	338
Tabela 102. Charakterystyka populacji we włączonych badaniach w publikacji <i>Chung 2019</i>	342
Tabela 103. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Buchan 2018</i>	347
Tabela 104. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Pebody 2015</i>	350
Tabela 105. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Pebody 2016</i>	351
Tabela 106. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Pebody 2017</i>	353
Tabela 107. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Nohynek 2016</i>	355
Tabela 108. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach <i>Chung 2019, Ohmit 2016, Buchan 2018, Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Nohynek 2016</i>	357
Tabela 109. Efektywność szczepionki QLAIV w poszczególnych sezonach grypowych na podstawie badań bez randomizacji, dane dla różnych krajów.	360
Tabela 110. Szansa wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV vs IIV w sezonach od 2013-2014 do 2015-2016, badanie <i>Chung 2019</i>	367
Tabela 111. Szansa wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV vs IIV w sezonie 2015-2016, badanie <i>Buchan 2018</i>	368
Tabela 112. Częstość występowania AEs po podaniu szczepionki czterowalentnej na podstawie <i>ChPL Fluenz Tetra 2018</i>	370
Tabela 113. Badania w toku oceniające preparat Fluenz Tetra.	372
Tabela 114. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	412
Tabela 115. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	413
Tabela 116. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	414
Tabela 117. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	415
Tabela 118. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	416
Tabela 119. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	419
Tabela 120. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	441
Tabela 121. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	442
Tabela 122. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	443

Tabela 123. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Block 2012</i>	444
Tabela 124. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Belshe 1998</i>	447
Tabela 125. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Bergen 2004</i>	451
Tabela 126. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Bracco 2009</i>	453
Tabela 127. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Breiman 2009</i>	459
Tabela 128. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Forrest 2008</i>	462
Tabela 129. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Tam 2007</i>	463
Tabela 130. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Vesikari 2006</i>	467
Tabela 131. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Ashkenazi 2006</i>	475
Tabela 132. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Belshe 2007</i>	480
Tabela 133. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Ilyushina 2015</i>	486
Tabela 134. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Vesikari 2006a</i>	488
Tabela 135. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Zangwill 2001</i>	490

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.	69
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>Block 2012, QLAIV vs TLAIV</i>	75
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.	95
Wykres 4. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Forrest 2008, Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).	120
Wykres 5. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998, Forrest 2008, Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).	120
Wykres 6. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP; dane z prób <i>Bracco 2009, Belshe 1998, Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> dla populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998, Forrest 2008, Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).	121

Wykres 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepcy dopasowane (analiza główna – populacja PP, tylko dzieci w wieku ≥ 24 miesiące), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	122
Wykres 8. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepców (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Forrest 2008</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	123
Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepców (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Forrest 2008</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	123
Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepcy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	125
Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepcy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).	125
Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepcy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	126
Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepcy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	126
Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepcy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> [dzieci w wieku 24-48 mies.]), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	127
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepcy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> [dzieci w wieku 24-48 mies.]), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	127
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepcy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z	

badania <i>Bracco 2009</i> [dzieci w wieku 24-48 mies.]), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Tam 2007 i Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariancji).....	128
Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepcy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> [dzieci w wieku 24-48 mies.]), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Tam 2007 i Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariancji).....	128
Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Tam 2007 i Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariancji).	130
Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Tam 2007 i Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariancji).	130
Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT; grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998, Tam 2007 i Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariancji).	131
Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT; grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998, Tam 2007 i Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariancji).	131
Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM w sezonie 1 (wszystkie epizody), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998, Forrest 2008, Tam 2007 i Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariancji).	135
Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998, Tam 2007 i Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariancji).	135
Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998, Tam 2007 i Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariancji).	136
Wykres 25. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 1 (pierwszy epizod), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009 i Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariancji).	138

Wykres 26. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	138
Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	139
Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 1 (wszystkie epizody), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	140
Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	140
Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	141
Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 1 (pierwszy epizod), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	143
Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	143
Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	144
Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 1 (pierwszy epizod), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	144
Wykres 35. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	145
Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	145
Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 1 (wszystkie epizody), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Forrest 2008</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	146

Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	146
Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i>), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	147
Wykres 40. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	163
Wykres 41. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i>).	163
Wykres 42. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	164
Wykres 43. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i>).	164
Wykres 44. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 40,0^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i>).	165
Wykres 45. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 40,0^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	165
Wykres 46. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia aktywności (apatii) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	166
Wykres 47. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu głowy w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i>).	166
Wykres 48. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu gardła w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i>).	167
Wykres 49. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i>).	167

Wykres 50. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia dreszczy w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i>).....	168
Wykres 51. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu mięśni w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i>).....	168
Wykres 52. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i>).....	169
Wykres 53. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i>).....	169
Wykres 54. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu brzucha w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Belshe 1998, Breiman 2009</i>).	170
Wykres 55. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Belshe 1998, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	170
Wykres 56. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności zastosowania leków przeciwgorączkowych w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i>).....	171
Wykres 57. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>)..	177
Wykres 58. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia SAEs w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Belshe 1998, Bracco 2009</i>).....	177
Wykres 59. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	178
Wykres 60. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>)..	178
Wykres 61. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 38,6^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).....	179
Wykres 62. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 40,0^{\circ}\text{C}$) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).....	179
Wykres 63. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	180
Wykres 64. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	180

Wykres 65. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	181
Wykres 66. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszonej aktywności (apatii) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	181
Wykres 67. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>). ..	182
Wykres 68. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	182
Wykres 69. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	188
Wykres 70. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	188
Wykres 71. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	189
Wykres 72. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 38,6^{\circ}\text{C}$) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	189
Wykres 73. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ($\geq 40,0^{\circ}\text{C}$) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	190
Wykres 74. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	190
Wykres 75. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	191
Wykres 76. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	191
Wykres 77. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia aktywności (apatii) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	192
Wykres 78. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	192
Wykres 79. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności zastosowania leków przeciwgorączkowych w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (<i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i>).	193

Wykres 80. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.....	240
Wykres 81. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	250
Wykres 82. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja ITT z badania <i>Ashkenazi 2006</i>), TLAIV vs TIV; <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).	251
Wykres 83. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja PP z badania <i>Ashkenazi 2006</i> i populacja w wieku 24-35 miesięcy z próby <i>Belshe 2007</i>), TLAIV vs TIV; <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).	251
Wykres 84. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja PP z badania <i>Ashkenazi 2006</i> i populacja w wieku 36-59 miesięcy z próby <i>Belshe 2007</i>), TLAIV vs TIV; <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).	252
Wykres 85. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja PP z badania <i>Ashkenazi 2006</i> i populacja w wieku 24-59 miesięcy z próby <i>Belshe 2007</i>), TLAIV vs TIV; <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).	252
Wykres 86. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).	253
Wykres 87. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – populacja ITT z badania <i>Ashkenazi 2006</i>), TLAIV vs TIV; <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).	253
Wykres 88. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – populacja PP z badania <i>Ashkenazi 2006</i> i populacja w wieku 24-59 miesięcy z próby <i>Belshe 2007</i>), TLAIV vs TIV; <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).	254
Wykres 89. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą (szczepy dopasowane); TLAIV vs TIV; badania <i>Aashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).	256
Wykres 90. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i>).	265
Wykres 91. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i>).	265

Wykres 92. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i>).	266
Wykres 93. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i>).	266
Wykres 94. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i>).	267
Wykres 95. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia aktywności (ospałości) po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i>).	267
Wykres 96. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i>).	268
Wykres 97. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu brzucha po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i>).	268
Wykres 98. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i>).	269
Wykres 99. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu gardła po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i>).	269
Wykres 100. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu głowy po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i>).	270
Wykres 101. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia dreszczy po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i>).	270
Wykres 102. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólów mięśni po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i>).	271
Wykres 103. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia SAEs; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (<i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i>).	273
Wykres 104. Efektywność szczepienia dzieci ogółem z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja 2-17 lat.	364
Wykres 105. Efektywność szczepienia dzieci ogółem z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja zbliżona do wnioskowanej (2-5 lat).	365
Wykres 106. Efektywność szczepienia dzieci względem szczepu wirusa A/H1N1 pdm09, z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja 2-17 lat.	365
Wykres 107. Efektywność szczepienia dzieci względem szczepów wirusów linii B, z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja 2-17 lat.	366

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Piśmiennictwo

- Ambrose 2010** Ambrose CS, Levin MJ, Bleshe RB. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 5(2), 67–75.
- Ambrose 2014** Ambrose CS, Antonova EN. The healthcare and societal burden associated with influenza in vaccinated and unvaccinated European and Israeli children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(4):569-575
- Ambrose 2014a** Ambrose CS, Wu X, Caspard H, Belshe RB. Efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza illness in children as a function of illness severity. *Vaccine* 2014
- Andersohn 2014** Andersohn F, Bornemann R, Damm O, et al. Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine – analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. *GMS Health Technology Assessment* 2014, Vol. 10
- 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/>
- APD Fluenz Tetra 2018** ██████████ Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie), we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia. Analiza Problemu decyzyjnego. Kraków 2019
- Ashkenazi 2006** Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, Biolek J, Kuhr J, Bujnowski T, Desgrandchamps D, Cheng SM, Skinner J, Gruber WC, Forrest BD. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(10):870-879
- Bandell 2015** Bandell AR, Simoes EA. Live attenuated influenza vaccine tetravalent: a clinical review. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(7):963-973.
- Basha 2011** Basha S, Hazenfeld S, Brady RC, Subbramanian RA. Comparison of antibody and T-cell responses elicited by licensed inactivated- and live-attenuated influenza vaccines against H3N2 hemagglutinin. *Hum Immunol.* 2011;72:463-469
- Baxter 2017** Baxter R, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Caspard H, Ambrose CS. Safety of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in subjects aged 2–49 years. *Vaccine* 2017; 35(9):1254-1258
- Belshe 1998** Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *New England journal of medicine* 1998; 338(20):1405-1412
- Belshe 2000** Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *Journal of pediatrics* 2000; 136(2):168-175
- Belshe 2000a** Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5 Suppl):S66-71
- Belshe 2000b** Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, Treanor J, Zangwill K, Hayden FG, Bernstein DI, Kotloff K, King J, Piedra PA, Block SL, Yan L, Wolff M. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis.* 2000;181:1133-1137
- Belshe 2007** Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N*

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Engl J Med 2007; 356(7):685-696

- Belshe 2008** Belshe RB, Ambrose CS, Yi T. Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2-7 years of age. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 4:D10-6
- Bergen 2004** Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, Walker R, Hessel C, Cordova J, Mendelman PM. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(2 SUPPL.):138-144
- Black 2011** Black S, Nicolay U, Vesikari T, Knuf M, Del Giudice G, Della Cioppa G, Tsai T, Clemens R, Rappuoli R. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:1081-1085
- Block 2009** Block SL, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of a single dose of live attenuated influenza vaccine in previously unvaccinated children: a post hoc analysis of three studies of children aged 2 to 6 years. *Clin Ther* 2009; 31(10):2140-2147
- Block 2011** Block SL, Heikkinen T, Toback SL, Zheng W, Ambrose CS. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(3):203-207
- Block 2012** Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(7):745-751
- Bracco 2009** Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, Small MG, Gruber WC, Forrest BD. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(5):365-371
- 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.
- Breiman 2009** Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, Lagos R, Borja-Tabora C, Lanata CF, Londoño JA, Lum LC, Rappaport R, Razmpour A, et al. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine* 2009; 27(40):5472-5479
- Breteler 2013** Breteler JK, Tam JS, Jit M, et al. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 31 (2013) 5168–5177
- Brooks 2016** Brooks WA, Zaman K, Lewis KD J, et al. Efficacy of a Russian-backbone live attenuated influenza vaccine among young children in Bangladesh: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Global Health* 2016;4(12):e946–54
- Buchan 2018** Buchan S A, Booth S, Scott A N, Simmonds K A, Svenson L W, Drews S J, Russell M L, Crowcroft N S, Loeb M, Warshawsky B F, Kwong J C. Effectiveness of Live Attenuated vs Inactivated Influenza Vaccines in Children During the 2012-2013 Through 2015-2016 Influenza Seasons in Alberta, Canada: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) Study. *JAMA Pediatr* 2018; 172(9):e181514
- Caspard 2016** Caspard H, Gaglani M, Clipper L, et al. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2–17 years of age in 2013–2014 in the United States. *Vaccine* 2016; 34:77–82.
- Caspard 2016a** Caspard H, Coelingh KL, Mallory RM, Ambrose CS. Association of vaccine handling conditions with effectiveness of live attenuated influenza vaccine against H1N1pdm09 viruses in the United States. *Vaccine* 2016; 34(42):5066-5072

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- Caspard 2016b** Caspard H, Heikkinen T, Belshe RB, et al. A systematic review of the efficacy of live attenuated influenza vaccine upon revaccination of children. HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS 2016, VOL. 12, NO. 7, 1721–1727
- Caspard 2017** Caspard H, Mallory RM, Yu J et al. Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015-2016: A systematic Review and Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis. 2017 Jul 24;4(3)
- Caspard 2017b** Caspard H, Mallory RM, Yu J, Ambrose CS. Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015-2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis 2017; 4(3):ofx111
- Caspard 2018** Caspard H, Steffey A, Mallory RM, Ambrose CS. Evaluation of the safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children and adolescents with asthma and high-risk conditions: a population-based prospective cohort study conducted in England with the Clinical Practice Research Datalink. BMJ Open 2018; 8(12):e023118
- ChPL Fluenz Tetra® 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluenz Tetra®.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluenz-tetra> Data ostatniego dostępu: 19.12.2018
- Chung 2016** Chung JR, Flannery B, Thompson MG, et al. Seasonal Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine. Pediatrics. 2016;137(2):e20153279
- Chung 2019** Chung J R, Flannery B, Ambrose C S, Begue R E, Caspard H, DeMarcus L, Fowlkes A L, Kersellius G, Steffens A, Fry A M. Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness. Pediatrics 2019
- Clements 1995** Clements ML, Makhene MK, Karron RA, et al. Effective immunization with live attenuated influenza A virus can be achieved in early infancy. JID 1996; 173 (January)
- Clover 1991** Clover RD, Crawford S, Glezen WP, et al. Comparison of heterotypic protection against influenza A/Taiwan/86 (H1N1) by attenuated and inactivated vaccines to A/Chile/83-like viruses. Journal of Infectious Diseases 1991;163(2):300–4.
- 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.
- Cost 2014** Cost AA, Hiser MJ, Hu Z, et al. Brief report: mid-season influenza vaccine effectiveness estimates for the 2013-2014 influenza season. MSMR 2014; 21:15–7
- DeMarcus 2016** DeMarcus LS, Parns TA, Thervil JW. The DoD global, laboratory-based, influenza surveillance program: summary for the 2013-2014 influenza season. MSMR. 2016;23(3):2-5
- DiazGranados 2012** DiazGranados AC, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: A systematic review with meta-analyses of controlled trials. Vaccine 31 (2012) 49-57.
- Eichner 2014** Eichner M, Schwehm M, Hain J, Uphoff H, Salzberger B, Knuf M, Schmidt-Ott R. 4Flu - an individual based simulation tool to study the effects of quadrivalent vaccination on seasonal influenza in Germany. BMC Infect Dis 2014; 14:365; PMID:24993051; <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-365>
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014. 21 July 2016.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.01.2019
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on Influenza vaccines – Quality module. EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1 20 July 2017.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.01.2019
- EMA 2019** Fluenz Tetra. Influenza vaccine (live attenuated, nasal)
Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluenz-tetra>
Data ostatniego dostępu: 28.01.2019 r.
- EudraVigilance 2019** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 28.01.2019 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.
- Falkenhorst 2013** Flakenhorst G, Harder T, Remies.hmidt C, et al. Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany. Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:1557–1564.
- FDA 2007** Guidance for Industry. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. May 2007.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM091990.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25.01.2019
- FDA 2019** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082196.htm#QuarterlyReports>
Data ostatniego dostępu: 28.01.2019 r.
- Flannery 2016** Flannery B, Chung J. Influenza vaccine effectiveness, including LAIV vs IIV in children and adolescents, US Flu VE Network, 2015–16. In: Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Meeting, June 22–23, 2016; Atlanta, GA. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2016-06/influenza-05-flannery.pdf>. Accessed 26 April 2017.
- Fleming 2006** Fleming DM, Crovari P, Wahn U, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Live Attenuated Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent, With Trivalent Inactivated Influenza Virus Vaccine in Children and Adolescents With Asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 860 – 869
- Fleming 2016** Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, Oymar K, Garcia ML, Krygier A, Costa H, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatric infectious disease journal* 2006; 25(10):860-869.
- Forrest 2008** Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rapaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(7):1042-1053

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku
od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

- Fowlkes 2015** Fowlkes A, Steffens A, Temte J, et al; Influenza Incidence Surveillance Project Working Group. Incidence of medically attended influenza during pandemic and post-pandemic seasons through the Influenza Incidence Surveillance Project, 2009-13. *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):709–718
- Gaglani 2016** Gaglani M, Pruszynski J, Murthy K, Clipper L, Robertson A, Reis M, Chung JR, Piedra PA, Avadhanula V, Nowalk MP, Zimmerman RK, Jackson ML, Jackson LA, Petrie JG, Ohmit SE, Monto AS, McLean HQ, Belongia EA, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness Against 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Differed by Vaccine Type During 2013-2014 in the United States. *J Infect Dis* 2016; 213(10):1546-1556
- Gerlier 2016** Gerlier L, Lamotte M, Dos Santos Mendes S, Damm O, Schwehm M, Eichner M. Estimates of the public health impact of a pediatric vaccination program using an intranasal tetravalent live-attenuated influenza vaccine in Belgium. *Paediatr Drugs* 2016; 18:303-18; PMID:27272706; <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0180-6>
- Grohskopf 2018** Grohskopf LA, Sokolow LZ, Fry AM, Walter EB, Jernigan DB. Update: ACIP Recommendations for the Use of Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV4) — United States, 2018–19 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:643–645. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6722a5>.
- Grohskopf 2018a** Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018–19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2018;67(No. RR-3):1–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6703a1>
- Gruber 1996** Gruber WC, Belshe RB, King JC, Treanor JJ, Piedra PA, Wright PF, et al. Evaluation of live attenuated influenza vaccines in children 6–18 months of age: safety, immunogenicity, and efficacy. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Vaccine and Treatment Evaluation Program and the Wyeth-Ayerst ca Influenza Vaccine Investigators Group. *J Infect Dis* 1996;173(6):1313–9.
- Haber 2015** Haber P, Moro PL, Cano M, Lewis P, Stewart B, Shimabukuro TT. Post-licensure surveillance of quadrivalent live attenuated influenza vaccine United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 2013-June 2014. *Vaccine* 2015; 33(16):1987-1992
- He 2006** He XS, Holmes TH, Zhang C, Mahmood K, Kemble GW, Lewis DB, Dekker CL, Greenberg HB, Arvin AM. Cellular immune responses in children and adults receiving inactivated or live attenuated influenza vaccines. *J Virol*. 2006;80:11756-11766
- Heikkinen 2013** Heikkinen T, Block SL, Toback SL, Wu X, Ambrose CS. Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(6):669-674
- Helmeke 2015** Helmeke C. [Effektivität der Influenza-Impfstoffe bei Kindern in SachsenAnhalt und Niedersachsen 2015/16]. Available at: http://www.verbraucherschutz.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Politik_und_Verwaltung/MS/LAV_Verbraucherschutz/hygiene/influenza/Effektivitaet_der_Influenzaimpfstoffe_2015-16.pdf. Accessed 15 February 2017.
- 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.
- Hoberman 2003** Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003;290 (12):1608–16.
- Ilyushina 2015** Ilyushina NA, Haynes BC, Hoen AG, Khalenkov AM, Housman ML, Brown EP, Ackerman ME, Treanor JJ, Luke CJ, Subbarao K, et al. Live attenuated and inactivated influenza vaccines in children. *Journal of infectious diseases* 2015; 211(3):352-360

- Jackson 2017** Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, Phillips CH, Benoit J, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ, Galgani M, Murthy K, Zimmerman R, Nowalk MP, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015–2016 Season. *N Engl J Med*. 2017 August 10; 377(6): 534–543. doi:10.1056/NEJMoa1700153
- 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.
- Jamotte 2016** Jamotte A, Chong CF, Manton A, Macabeo B, Toumi M. Impact of quadrivalent influenza vaccine on public health and influenza-related costs in Australia. *BMC Public Health* 2016; 16:630; PMID:27449665; <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3297-1>
- Jang 2012** Jang YH, Seong B-L. Principles underlying rational design of live attenuated influenza vaccines. *Clin Exp Vaccine Res*. 2012; 1(1): 35–49.
- Jefferson 2018** Jefferson T, Rivetti A, Pietrantonj Di, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004879
- Jianping 1999** Jianping H, Xin F, Changshun L, Bo Z, Linxiu G, Wei X, et al. Assessment of effectiveness of Vaxigrip. *Vaccine* 1999;17(Suppl. 1):S57–8.
- Khan 1996** Khan AS, Polezhaev F, Vasiljeva R, Drinevsky V, Buffington J, Gary H, et al. Comparison of US inactivated split-virus and Russian live attenuated, cold-adapted trivalent influenza vaccines in Russian schoolchildren. *Journal of Infectious Diseases* 1996;173(2):453–6.
- Kosalaraksa 2015** Kosalaraksa P, Jeanfreau R, Frenette L, Drame M, Madariaga M, Innis BL, et al. AS03B-adjuvanted H5N1 influenza vaccine in children 6 months through 17 years of age: a phase 2/3 randomized, placebo-controlled, observer-blinded trial. *Journal of Infectious Diseases* 2015;211(5): 801–10.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Longini 2000** Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Wolff M, Mendelman PM, Fast PE, Belshe RB. Estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multi-center vaccine trial: implications for influenza epidemic control. *Vaccine* 2000; 18(18):1902-1909
- Lum 2010** Lum LC, Borja-Tabora CF, Breiman RF, Vesikari T, Sablan BP, Chay OM, et al. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine* 2010;28(6):1566–74.
- Makowiec-Dyrda 2016** Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A, Kochan P, Drzewiecki A, Garlicki A, Lukas W, Horst-Sikorska W, Buczkowski K, Chlabicz S. Profilaktyka i leczenie grypy. *Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce* (2016).
Dostępne online pod adresem: <http://www.klrwp.pl/strona/226/profilaktyka-ileczenie-grypy-2016/pl>
Data ostatniego dostępu: 25.01.2019
- Mallory 2018** Mallory RM, Yu J, Kameo S, Tanaka M, Rito K, Itoh Y, Dubovsky F. The safety and efficacy of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in Japanese children aged 2-18 years: results of two phase 3 studies. *Influenza and other respiratory viruses* 2018; (no pagination)
- Marchisio 2002** Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, Gironi S, Esposito S, Lambertini L, et al. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35(2): 168–74.

- McLean 2017** McLean HQ, Caspard H, Griffin MR, Poehling KA, Gaglani M, Belongia EA, Talbot HK, Peters TR, Murthy K, Ambrose CS. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children during the 2014-2015 season. *Vaccine* 2017; 35(20):2685-2693
- McNaughton 2016** McNaughton R, Lynn E, Osborne V, Coughtrie A, Layton D, Shakir S. Safety of Intranasal Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (QLAIV) in Children and Adolescents: A Pilot Prospective Cohort Study in England. *Drug Saf* 2016; 39(4):323-333
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- 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 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Nohynek 2016** Nohynek H, Baum U, Syrjanen R, Ikonen N, Sundman J, Jokinen J. Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds - a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16. *Euro Surveill* 2016; 21(38)
- Norhayati 2017** Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.: CD010089.
- Ohmit 2016** Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, et al. Substantial influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2013–2014 influenza season, when 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus predominated. *J Infect Dis* 2016; 213:1229–36
- Osterholm 2012** Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 36–44
- Ozgur 2006** Ozgur SK, Beyazova U, Kemaloglu YK, Maral I, Sahin F, Camurdan AD, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2006;25(5):401–4.
- Pebody 2015** Pebody R, Warburton F, Andrews N, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 end of season results. *Euro Surveill* 2015; 20: doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.36.30013.
- Pebody 2016** Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Johnston J, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Byford R, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Pathirannehelage S, Donati M, Moore C, de Lusignan S, McMenemy J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. *Euro Surveill* 2016; 21(38)
- Pebody 2017** Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Correa A, Moore C, Sartaj M, de Lusignan S, McMenemy J, Zambon M. End-of-season influenza vaccine effectiveness in adults and children, United Kingdom, 2016/17. *Euro Surveill* 2017; 22(44)

- PHE 2018** Public Health England 2018. Influenza vaccine effectiveness (VE) in adults and children in primary care in the United Kingdom (UK): provisional end-of season results 2017-18
- Piedra 2002** Piedra PA, Yan L, Kotloff K, Zangwill K, Bernstein DI, King J, Treanor J, Munoz F, Wolff M, Cho I, et al. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics* 2002; 110(4):662-672
- Poehling 2018** Poehling KA, Caspard H, Peters TR, Belongia EA, Congeni B, Gaglani M, Griffin MR, Irving SA, Kavathekar PK, McLean HQ, Naleway AL, Ryan K, Keipp Talbot H, Ambrose CS. 2015-2016 vaccine effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children in the United States. *Clin Infect Dis* 2018; 66(5):665-672
- Ray 2017** Ray R, Santos GD, Buck PO, et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. *HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS* 2017, VOL. 13, NO. 7, 1640–1652.
- Rudenko 1993** Rudenko LG, Slepishkin AN, Monto AS, Kendal AP, Grigorieva EP, Burtseva EP, et al. Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia. *Journal of Infectious Diseases* 1993;168(4):881–7.
- Rudenko 1996** Rudenko LG, Lonskaya NI, Klimov AI, Vasilieva RI, Ramirez A. Clinical and epidemiological evaluation of a live, cold-adapted influenza vaccine for 3–14-year-olds. *Bulletin of the World Health Organization* 1996;74(1):77–84.
- 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 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Skowronski 2016** Skowronski D. Live attenuated influenza vaccine (LAIV) vs. inactivated influenza vaccine (IIV): summary of effectiveness evidence since 2009. In: National Advisory Committee on Immunization (NACI) International Working Group; February 10–11, 2016; Ottawa, Ontario
- Slepishkin 1993** Slepishkin AN, Obrosova-Serova NP, Burtseva EI, Rudenko LG, Govorkova EA, Vartanyan RV, et al. Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren in Russia: I. Safety and efficacy in two Moscow schools, 1987/88. *Vaccine* 1993;11(3):323–8.
- Stockwell 2017** Stockwell MS, Broder KR, Lewis P, Jakob K, Iqbal S, Fernandez N, Sharma D, Barrett A, LaRussa P. Assessing fever frequency after pediatric live attenuated versus inactivated influenza vaccination. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6(3):e7-e14
- Stockwell 2017a** Stockwell MS, Marchant CD, Wodi AP, Barnett ED, Broder KR, Jakob K, Lewis P, Kattan M, Rezendes AM, Barrett A, Sharma D, Fernandez N, LaRussa P. A multi-site feasibility study to assess fever and wheezing in children after influenza vaccines using text messaging. *Vaccine* 2017; 35(50):6941-6948
- Tam 2007** Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, Lee BW, Qian Y, Samakoses R, Lolekha S, et al. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatric infectious disease journal* 2007; 26(7):619-628
- Treanor 1999** Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, Belshe R, Newman F, Iacuzio D, Wittes J, Bryant M. Evaluation of trivalent, live, coldadapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in

- prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine*. 1999;18:899-906
- Uhart 2016** Uhart M, Bricout H, Clay E, LARGERON N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:2259-68; PMID:27166916; <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1180490>
- URPL 2019** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa
Dostęp on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>
Data ostatniego dostępu: 28.01.2019 r.
- Valdin 2017** Valdin H L, Begue R E. Influenza vaccines effectiveness 2013-14 through 2015-16, a test-negative study in children. *Vaccine* 2017; 35(33):4088-4093
- Vesikari 2006** Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006; 118(6):2298-2312
- Vesikari 2006a** Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainionpää R, Salmi A, Saville MK, Cho I, Razmpour A, Rappaport R, et al. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatric infectious disease journal* 2006; 25(7):590-595
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
Dostępne on-line pod adresem:
http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- WHO-UMC 2019** VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. Fluenz Tetra. Adverse drug reactions (ACDRs)
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 28.01.2019 r.
- Wu 2010** Wu J, Xu F, Lu L, et al. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in Beijing. *New England Journal of Medicine* 2010;363(25):2416-23
- Zangwill 2001** Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, Marcy SM, Partridge S, Chiu CY, Jing J, Chang SJ, Cho I, Ward JI. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(8):740-746
- Zimmerman 2016** Zimmerman RK, Nowalk M P, Chung J, Jackson M L, Jackson L A, Petrie J G, Monto A S, McLean H Q, Belongia E A, Gaglani M, Murthy K, Fry A M, Flannery B. 2014-2015 Influenza Vaccine Effectiveness in the United States by Vaccine Type. *Clin Infect Dis* 2016; 63(12):1564-1573