

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Fluenz Tetra<sup>®</sup> (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 text]

## Autorzy

---

[Redacted text]

## Konflikt interesów

---

[Redacted text]

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.....	5
Streszczenie .....	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Grypa (ICD-10: J09, J10, J11).....	16
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	16
2.3 Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	18
2.4 Rozpoznanie .....	19
2.5 Powikłania i rokowanie .....	21
2.6 Epidemiologia .....	24
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz wpływ na jakość życia .....	28
2.8 Profilaktyka i leczenie grypy.....	30
2.8.1 Profilaktyka.....	30
2.8.1.1 Wyszczepialność .....	33
2.8.1.2 Wytyczne kliniczne krajowe.....	35
2.8.1.3 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	36
2.8.1.3.1 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) .....	36
2.8.1.3.2 American Academy of Pediatrics (AAP) .....	37
2.8.1.3.3 National Advisory Committee on Immunization (NACI).....	39
2.8.1.3.4 Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) .....	40
2.8.1.4 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	42
2.8.2 Leczenie grypy.....	49
2.8.3 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce .....	49
2.8.3.1 Zasady finansowania szczepień przeciwko grypie.....	49
2.8.3.2 Zasady finansowania leków przeciw grypie .....	53
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ).....	53
3 Wybór populacji docelowej.....	55
4 Liczebność populacji docelowej .....	57

5	Opis ocenianej interwencji – Fluenz Tetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, żywa atenuowana, do nosa) .....	58
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego .....	59
5.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	62
6	Rekomendacje agencji HTA .....	62
6.1	Rekomendacje AOTMiT .....	62
6.2	Rekomendacje zagraniczne .....	67
7	Finansowanie szczepień przeciw grypie w wybranych państwach europejskich.....	74
8	Dobór komparatorów.....	82
9	Dobór punktów końcowych .....	85
10	Zakres analiz.....	88
10.1	Analiza kliniczna.....	88
10.2	Analiza ekonomiczna .....	91
10.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	92
11	Załączniki.....	94
11.1	Opis komparatora – VaxigripTetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, inaktywowana, do wstrzykiwań).....	94
11.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	97
11.2	Opis dostępnej na rynku szczepionki TIV – Influvac (szczepionka przeciw grypie trójwalentna, inaktywowana, do wstrzykiwań).....	98
11.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	100
11.3	Leki refundowane w Polsce w profilaktyce grypy.....	101
11.4	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	102
	Spis Tabel .....	103
	Spis Wykresów .....	105
	Piśmiennictwo .....	106

## Wykaz skrótów

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</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> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAI	test hamowania hemaglutynacji (z ang. <i>Hemagglutination-Inhibition</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ILI	zachorowania grypopodobne (z ang. <i>Influenza-Like Illness</i> )
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LAIV	Żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACI	<i>National Advisory Committee on Immunization</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</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

PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
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> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RIDT	Szybkie testy antygenowe (z ang. <i>Rapid Influenza Diagnostic Tests</i> )
RNA	kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Rybonucleic Acid</i> )
RT-PCR	PCR z odwrotną transkryptazą (z ang. <i>Reverse Transcriptase PCR</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
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> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Fluenz Tetra®, czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie we wskazaniu zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, bez przeciwskażeń do wykonania szczepień przeciw grypie określonych w zapisach ChPL.

### Problem zdrowotny

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie zachorowania na grypę jest wirus grypy, należący do RNA wirusów. Spośród wirusów wywołujących zakażenia, epidemiczne zachorowania wywołują typy A i B. Grypę sezonową wywołują najczęściej typ A (podtypy H1N1, H3N2 lub H1N2), a w mniejszym stopniu wirus grypy B (linie genetyczne Yamagata i Victoria).

Okres wczesnodziecięcy wiąże się z największym ryzykiem wystąpienia grypy o ciężkim przebiegu i powikłań pogrypowych. Bardzo wysoka częstość występowania zakażeń na grypę u dzieci związana jest z brakiem pamięci immunologicznej dotyczącej wirusów grypy krążących w populacji we wcześniejszych sezonach epidemicznych oraz z dużą łatwością roz-

przeszreniania się wirusa w skupiskach dziecięcych. Do najczęstszych powikłań grypy należą choroby dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli i zapalenie oskrzelików), w tym niewydolność oddechowa. Mogą wystąpić również objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, zapalenie mózgu, encefalopatia – najczęściej u dzieci <10. r.ż.).

Dane na temat liczby zachorowań, podejrzeń zachorowań oraz zgonów na grypę publikowane są przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Państwowy Zakład Higieny. W 2017 r. odnotowano 5 043 287 przypadków zachorowania oraz podejrzeń zachorowania na grypę, z czego 1 168 451 wśród dzieci w wieku 0-4 lat.

Grypa, jako jedna z najczęściej występujących wirusowych chorób zakaźnych, związana jest z dużym obciążeniem społecznym. Oceniając wpływ zachorowania na grypę na koszty ponoszone przez płatnika publicznego i społeczeństwo należy wziąć pod uwagę zarówno koszty bezpośrednie, jak i koszty pośrednie, do których zaliczane są: koszty nieobecności pracownika z powodu grypy i powikłań (w tym zaostrzenia chorób przewlekłych z powodu zakażenia wirusem grypy), koszty nieobecności pracownika z powodu grypy u innej osoby (najczęściej dziecka) i konieczności sprawowania opieki nad tą osobą oraz koszty obniżonej wydajności pracy chorego na grypę, który jest obecny w miejscu pracy. Zachorowanie na grypę przyczynia się również do obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem. W sytuacji gdy pacjentem jest dziecko znaczące obniżenie HRQoL dotyczy nie tylko samego chorego, ale w znacznym stopniu także jego rodziców.

Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na grypę jest stosowanie szczepionek przeciwgrypowych zawierających antygeny różnych szczepów wirusa grypy. Obecnie jednak wyszczepialność na grypę w Polsce ogółem, a także w populacji pediatrycznej jest bardzo niska - zgodnie z danymi *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) w sezonie grypowym 2014-2015 wyszczepialność na grypę w grupie wiekowej od  $\geq 6$  m.ż. do  $\leq 5$  r.ż. wyniosła 0,85%, natomiast wśród starszych dzieci (5-14 lat) 1,6%. Z kolei w latach 2016-2017 w grupie wiekowej od  $\geq 6$  m.ż. do 48 m.ż. – 0,6%, a w grupie 5-14 lat – 0,94%.

### Oceniana interwencja

Szczepionka Fluenz Tetra® dostępna jest na rynku Unii Europejskiej, natomiast w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie sprzedawana jest pod nazwą handlową Flumist Qadivalent®. Produkt leczniczy Fluenz Tetra® jest szczepionką żywą, atenuowaną, czterowalentną (QLAIV). Szczepy wirusa grypy w produkcie leczniczym Fluenz Tetra® są przystosowane do warunków niskiej temperatury (z ang. *cold-adapted*), wrażliwe na temperaturę (z ang. *temperature-sensitive*) oraz *atenuowane* (z ang. *attenuated*) – pozbawione zjadliwości dla człowieka. Dzięki temu replikują się one w nosogardzieli, a nie podlegają replikacji w dolnych drogach oddechowych. Szczepionki tego typu indukują dłuższy okres trwania odporności oraz wyższą krzyżową odporność w porównaniu ze szczepionkami inaktywowanymi.

Szczepionki żywe atenuowane podaje się donosowo, w przeciwieństwie do szczepionek inaktywowanych podawanych we wstrzyknięciach. Zastosowanie takiej drogi umożliwia

zaszczepienie także tych osób, które z uwagi na obawę przed bólem związanym z podaniem we wstrzyknięciu nie zdecydowałyby się na szczepienie.

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 szczepienie 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). Należy zaznaczyć, że dzieci w wieku 2-5 lat są wektorem zakażenia zwiększającym ryzyko zakażenia wirusem grypy także u młodszych, niezaszczepionych dzieci, rodziców, opiekunów i osób starszych.

### Dobór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Fluenz Tetra® może być zastosowany w celu zapobiegania grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat.

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają szczepienie przeciwko grypie w populacji osób bez przeciwskażeń, począwszy od 6 m.ż. Należy jednak zauważyć, że w wytycznych amerykańskich wskazano, że u dzieci  $\geq 6$  m.ż. do 35 m.ż. można zastosować zatwierdzone przez FDA szczepionki QIV, a u dzieci  $\geq 2$  lat szczepionkę



QLAIV. Z kolei eksperci kanadyjscy wskazują, że u dzieci w wieku 6-23 m.ż. można zastosować szczepionkę QIV lub TIV zawierającą bądź nie adiuwanty, natomiast u dzieci 2-17 lat preparaty spośród szczepionek QLAIV, QIV i TIV. Brytyjski *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) jednoznacznie wskazuje na zastosowanie LAIV w grupie dzieci od 2 r.ż. jako preferowanej opcji postępowania ze względu na wysoką skuteczność kliniczną u dzieci, zwłaszcza po podaniu tylko jednej dawki, potencjalną możliwość zapewnienia oporności krzyżowej wobec innych krążących szczepów wirusa, większą akceptowalność podania donosowego przez dzieci oraz ich rodziców lub opiekunów oraz dłużej utrzymującą się odpowiedź immunologiczną ze względu na odtwarzanie naturalnej drogi zakażenia co indukuje skuteczniejszą pamięć układu odpornościowego w porównaniu do szczepionek inaktywowanych.

Dodatkowo, zgodnie z rekomendacjami ECDC obciążenie chorobą wśród starszych dzieci jest niższe, a więc celowe wydaje się być zastosowanie profilaktyki przeciw grypie zwłaszcza w młodszych grupach wiekowych.

Zgodnie z zapisami refundacyjnymi proponowanymi przez Podmiot Odpowiedzialny populację docelową dla produktu leczniczego Fluenz Tetra® stanowią będący dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, bez przeciwwskazań do wykonania szczepień przeciw grypie określonych w zapisach ChPL. Jest to populacja zdefiniowana na podstawie silnych zaleceń klinicznych do stosowania profilaktyki w postaci szczepień przeciw grypie, w której obserwuje się obecnie szczególnie niską wyszczepialność. Biorąc pod uwagę powyższe, finansowanie w tej podgrupie szczepionki pozwalającej na łatwą i bezbolesną aplikację może nie tylko zapewnić od-

porność indywidualną, ale również dzięki poprawie wyszczepialności wpłynąć na rozwój odporności zbiorowiskowej w populacji.

## Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Zgodnie z informacjami opublikowanymi przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w sezonie grypowym 2018/2019 na rynku dostępne są szczepionki czterowalentne inaktywowane (QIV) oraz trójwalentne inaktywowane (TIV).

Obecnie wytyczne praktyki klinicznej zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań, począwszy od 6 m.ż. Zaleca się stosowanie szczepionek czterowalentnych żywych lub inaktywowanych; w wytycznych doprecyzowano również, że u dzieci  $\geq 2$  lat należy stosować szczepionkę QLAIV. Z uwagi na fakt, iż szczepionki TIV nie są obecnie wymieniane w zaleceniach klinicznych jako podstawowa metoda szczepień, należy więc spodziewać się zmniejszenia ich udziału w rynku.

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. Jedyną różnicą 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 skutecz-

ność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych powinna ograniczać się do porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa QLAIV i TLAIV (EMA 2017, FDA 2007).

W związku z tym ocena kliniczna produktu Fluenz Tetra® powinna rozpocząć się od porównawczej oceny wpływu dodania czwartego szczepu wirusa na immunogenność **każdego zawartego w szczepionce szczepu** oraz bezpieczeństwo szczepionki – porównanie QLAIV versus TLAIV. Potwierdzenie porównywalnej immunogenności poszczególnych szczepów oraz bezpieczeństwa QLAIV pozwala na uwzględnienie w dalszej ocenie dowodów dla TLAIV dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych i ocenę żywej atenuowanej szczepionki w porównaniu do braku szczepienia oraz szczepionki inaktywowanej.

Biorąc pod uwagę powyższe jako komparatory dla QLAIV w polskich warunkach należy wskazać **brak szczepienia** (lub postępowanie z zastosowaniem **placebo** w badaniach klinicznych) oraz **czterowalentne szczepionki inaktywowane** (QIV, nieobjęte refundacją w populacji docelowej, komparator dodatkowy). Uwzględniając jednak specyfikę rejestracji i oceny klinicznej szczepionek jako komparatory dla szczepionki czterowalentnej żywej atenuowanej Fluenz Tetra® **w analizie klinicznej** należy liczbę komparatorów poszerzyć, by umożliwić pośrednie wnioskowanie na podstawie dowodów dla TLAIV i przyjęć:

- 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).

### Dobór punktów końcowych

Zgodnie z zaleceniami EMA i FDA ocenę immunogenności szczepionek przeprowadza się dla **każdego zawartego w szczepionce szczepu**. Wytyczne opracowane przez organy rejestracyjne szczegółowo definiują kryteria oceny immunogenności w przypadku szczepionek inaktywowanych u osób dorosłych, podczas gdy informacje dotyczące populacji dzieci, a także szczepionek żywych atenuowanych są nieliczne

Ocena immunogenności szczepionek żywych atenuowanych w przypadku przeciwciał anti-HA obejmuje ocenę dla każdego ze szczepów wirusa:

- **średniej geometrycznej miana przeciwciał anti-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;
- **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 po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych u osób nie-seronegatywnych;

- **seroprotekcji** – wystąpienie miana przeciwciał  $\geq 32$ . 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. Ponadto ocena seroprotekcji jest stosowana u dorosłych, natomiast u dzieci nie ma zastosowania, także w przypadku szczepionek inaktywowanych.

Ocena kliniczna skuteczności szczepionek w zapobieganiu zachorowaniom na grypę wśród **istotnych klinicznie punktów końcowych** powinna obejmować przypadki **zachorowań na grypę** potwierdzonych wirusologicznie, efektywność szczepionki(VE), a także **śmiertelność ogólną/przeżycie całkowite, powikłania grypy** (m.in. zapalenie ucha środkowego, zapalenie układu oddechowego) oraz bezpieczeństwo (EMA 2017). Nawiązując do wytycznych AOT-MiT należy dążyć również do uwzględnienia **jakości życia**. Bez względu na rodzaj oceny skuteczności, w każdym przypadku istotne jest przeprowadzenie oceny **bezpieczeństwa**, częstości występowania zdarzeń niepożądanych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń związanych z drogą podania szczepionki.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fluenz Tetra®, jako szczepionki stosowanej w zapobieganiu zachorowaniom na grypę w populacji zdrowych dzieci w wieku 24-60 miesięcy, która zostanie przeprowadzona w oparciu 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.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) dotyczących szczepionki czterowalentnej żywej, atenuowanej zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o prezentowany poniżej schemat PICOS. Odzwierciedla on złożoność problemu decyzyjnego i rozbudowany sposób oceny klinicznej, wynikający z faktu, że dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalenta, żywa atenuowana szcze-

pionka) 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 umożliwi 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.

- 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; 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
- Interwencja (I, z ang. *Intervention*) –
  - szczepionka czterowalentna żywa atenuowana (QLAIV), podawana donosowo, zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluenz Tetra®/Flumist Qadivalent®
  - szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV) – Fluenz®/ Flumist® (badania umożliwiające porównanie

z brakiem szczepienia/placebo lub TIV)

- 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 (badania umożliwiające porównanie z TLAIV),
  - brak szczepienia/PBO(placebo)
- 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 całkowi-

- te, jakość życia), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane po podaniu szczepionki);
- badania bez randomizacji oceniające QLAIV: ocena skuteczności (efektywność szczepionki, 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.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki.

### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania czterowalentnej atenuowanej szczepionki przeciw grypie w populacji docelowej określonej we wniosku.

Analiza ekonomiczna produktu Fluenz Tetra® zostanie przeprowadzona z wykorzystaniem modelu globalnego Wnioskodawcy, mającego strukturę modelu statycznego, w którym zostaną uwzględnione koszty i wyniki zdrowotne (wizyty, hospitalizacje, zgony, utracone lata życia i QALY) związane z grypą w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy. Model będzie adaptowany do polskich warunków w oparciu o polskie dane kosztowe, epidemiologiczne i demograficzne oraz użyteczność w populacji dzieci w wieku 2-5 lat w Polsce, wyszczepialność w populacji docelowej oraz parametry ogólne modelu (stopa dyskontowania przyszłych utraconych lat życia, próg kosztowej efektywności technologii medycznych). Jako podstawowy komparator dla szczepionki Fluenz Tetra zostanie przyjęta strategia braku szczepienia przeciw grypie, a jako dodatkowy komparator – szczepionki czterowalentne inaktywowane (QIV). Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej będą lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej zostanie przedstawiony w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora.

Zgodnie z wytycznymi analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywy wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności zostanie przeprowadzona deterministyczna ana-

liza wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników zostanie wykonana probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA), natomiast w ramach analizy konwergencji zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania szczepionki czterowalentnej w profilaktyce grypy sezonowej u osób starszych.

Zarówno w analizie ekonomicznej, jak i w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, będą uwzględnione zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Fluenz Tetra<sup>®</sup>, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w populacji dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia. Analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona w następujących etapach: (i) oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej w kolejnych latach rozważanego hory-

zontu czasowego; (ii) określenie aktualnych (scenariusz istniejący) i przyszłych (scenariusz nowy) udziałów opcjonalnych strategii profilaktyki grypy sezonowej, stosowanych w populacji docelowej; (iii) określenie kosztów jednostkowych (koszty szczepionek i leczenia grypy); (iv) obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Oszacowania zmiany wydatków płatnika zostaną przedstawione w wariantach podstawowym oraz w wariantach analizy wrażliwości, na podstawie których zostaną określone minimalne i maksymalne wydatki inkrementalne. W związku ze współpłacaniem pacjentów za ocenianą interwencję, w analizie zostanie wzięta pod uwagę zarówno perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jak i perspektywa pacjenta (PP), uwzględniając koszty bezpośrednie – koszty szczepionek i koszty leczenia grypy (hospitalizacje). W modelu BIA zostaną oszacowane także efekty zdrowotne (uniknięte wizyty / hospitalizacje / zgony, zyskane lata życia i QALY), uzyskiwane w populacji docelowej w przypadku realizacji scenariusza nowego. Analiza będzie przeprowadzona w horyzoncie pierwszych dwóch-czterech lat uwzględniając obecną wszczepialność i jej ewentualne zmiany po rozpoczęciu refundacji szczepionek.

Analiza odnosiła się będzie również do zagadnień związanych z wpływem refundacji szczepionki Fluenz Tetra na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne z tym związane.

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Fluenz Tetra®, czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie w populacji dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, bez przeciwwskazań do wykonania szczepień przeciw grypie określonych w zapisach ChPL.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Grypa (ICD-10: J09, J10, J11)

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Można podzielić ją na:

- grypę sezonową, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, w tym w Polsce, w okresie od października do kwietnia),
- grypę pandemiczną, czyli rodzaj grypy występujący co kilkanaście/kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii wywołanych przez nowe, nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa (Kuchar 2018).

### 2.2 Etiologia i patofizjologia

Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie zachorowania na grypę jest wirus grypy, należący do RNA wirusów. Spośród wirusów wywołujących zakażenia u ludzi wyróżnia się trzy typy: A, B i C, jednak epidemiczne zachorowania wywołują tylko dwa pierwsze typy (Makowiec-Dyrda 2016). Różnice pomiędzy wymienionymi podtypami wirusa grypy podsumowano poniżej.

Tabela 1. Różnice pomiędzy trzema wirusami grypy wywołującymi zakażenia u ludzi (Makowiec-Dyrda 2016).

	A	B	C
Ciężkość przebiegu klinicznego	+++	++	+
Rezerwuar zwierzęcy	TAK	NIE	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



	A	B	C
Rozprzestrzenienie w populacji	pandemiczne, epidemiczne	epidemiczne	sporadyczne
Zmienność antygenowa	przesunięcie, skok	przesunięcie	przesunięcie

Epidemiczne zachorowania na grypę u ludzi wywołują typ A i B wirusa (podtypy H1N1, H3N2 lub H1N2), a w mniejszym stopniu wirus grypy B (linie genetyczne Yamagata i Victoria), natomiast typ C odpowiada za łagodne zachorowania sporadyczne i nie wywołuje epidemii (Kuchar 2018, Makowiec-Dyrda 2016) i występuje głównie u dzieci (Makowiec-Dyrda 2016).

Istotnym zagadnieniem związanym z zachorowaniem na grypę jest zjawisko zmienności antygenowej wirusa grypy. Wyróżnia się:

- przesunięcie antygenowe (dryft antygenowy, z ang. *antigenic drift*), czyli zjawisko dotyczące wszystkich wirusów grypy polegające na wystąpieniu spontanicznych mutacji w materiale genetycznym wirusa podczas replikacji powodujące zmiany antygenowe glikoprotein wirusowych (hemaglutyniny i neuraminidazy), co skutkuje powstawaniem nowych wariantów wirusa i stwarza konieczność corocznej zmiany składu szczepionki przeciwgrypowej,
- skok antygenowy (reasortacja, z ang. *antigenic shift*), czyli zjawisko dotyczące wirusa grypy typu A polegające na zmianie jednej bądź kilku części wirusowego RNA, które ma miejsce w trakcie zakażenia jednej komórki dwoma różnymi wirusami grypy w tym samym czasie. Ze względu na krążenie wirusa grypy A pomiędzy człowiekiem i różnymi gatunkami zwierząt zjawisku temu sprzyjają bliskie kontakty ze zwierzętami. Zmiany wynikające ze skoku antygenowego wirusa występują co kilkadziesiąt lat (Makowiec-Dyrda 2016).

Należy podkreślić, że bardzo duża zmienność antygenowa wirusa grypy jest przyczyną braku pełnej odporności po zachorowaniu (Makowiec-Dyrda 2016) i powoduje konieczność corocznego odnawiania szczepienia przeciwgrypowego (Kuchar 2018).

Zakażenie wirusem grypy rozprzestrzenia się drogą kropelkową, rzadziej poprzez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub poprzez ręce, a źródłem zakażenia jest chory lub zakażony człowiek (Kuchar 2018).

Czynnikami zwiększającymi ryzyko zakażenia wirusem grypy i wystąpienia powikłań są:

- stan immunologiczny pacjenta wynikający z naturalnej odporności i/lub z zastosowanego szczepienia przeciwgrypowego

- ogólny stan zdrowia pacjenta
- wiek pacjenta
- status ekonomiczny i społeczny (stan odżywienia, przemęczenie, stan psychiczny, warunki mieszkaniowe, narażenie na stres i inne) (Makowiec-Dyrda 2016).

Wiek pacjenta powyżej 65 lat, podobnie jak okres wczesnodziecięcy wiążą się z największym ryzykiem wystąpienia grypy o ciężkim przebiegu i powikłań pogrypowych. Bardzo wysoka częstość występowania zakażeń na grypę u dzieci związana jest z brakiem pamięci immunologicznej dotyczącej wirusów grypy krążących w populacji we wcześniejszych sezonach epidemicznych oraz z dużą łatwością rozprzestrzeniania się wirusa w skupiskach dziecięcych (np. żłobkach czy przedszkolach) (Makowiec-Dyrda 2016).

### 2.3 Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Okres wylęgania wirusa grypy wynosi zwykle 1-4 dni (średnio 2 dni). Po tym czasie następuje charakterystyczne dla grypy nagłe wystąpienie objawów, które można zaklasyfikować jako objawy ogólne, objawy ze strony układu oddechowego oraz inne objawy towarzyszące (Kuchar 2018). Objawy grypy podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Objawy grypy (Kuchar 2018).

Rodzaj objawów	Charakterystyka
objawy ogólne	gorączka, dreszcze, ból mięśni, ból głowy (najczęściej w okolicy czołowej i zagałkowy), uczucie rozbicia i osłabienia, złe samopoczucie ogólne, senność (objaw rzadko występujący u dorosłych, natomiast u dzieci < 4 r.ż. w około 50% przypadków)
objawy ze strony układu oddechowego	ból gardła, objawy nieżytu nosa (zwykle niezbyt nasilone), suchy i męczący kaszel,
inne objawy towarzyszące	u dzieci: objawy zapalenia krtani lub ucha środkowego, nudności, wymioty, łagodna biegunka, apatia, niechęć do jedzenia; u dorosłych: uczucie zmęczenia, zaburzenia świadomości

Zwykle objawy choroby ustępują samoistnie po 3-7 dniach, ale kaszel i uczucie rozbicia (szczególnie u osób starszych) mogą utrzymywać się  $\geq 2$  tygodni (Kuchar 2018, Makowiec-Dyrda 2016).

Okres zakaźności u dorosłych to 1 dzień przed i do 5 dni po wystąpieniu objawów (w niektórych przypadkach okres ten może się wydłużyć nawet do 10 dni). U małych dzieci okres zakaźności występuje kilka dni przed i do  $\geq 10$  dni po wystąpieniu objawów. Chorzy z ciężkim upośledzeniem odporności mogą wydalac wirusa nawet przez kilka miesięcy (Kuchar 2018).

## 2.4 Rozpoznanie

Wystąpienie i stwierdzenie opisanych powyżej objawów klinicznych nie daje pewności, co do diagnozy infekcji wywołanej wirusem grypy. W okresach epidemicznych, niezależnie od wieku pacjenta, objawami, które z największym prawdopodobieństwem pozwalają rozpoznać grypę są współistniejący kaszel, gorączka, nieżyt nosa i bóle mięśniowe (czułość = 89-92%, swoistość = 38-44%). U pacjentów bez kaszlu i z temperaturą nie przekraczającą 38°C rozpoznanie grypy jest mało prawdopodobne, z wyjątkiem osób starszych, u których gorączka może nie występować (*Makowiec-Dyrda 2016*).

W trakcie diagnostyki klinicznej należy także przeprowadzić rozpoznanie różnicowe z wykluczeniem „przeziębienia” (różnice zebrano w tabeli poniżej), infekcji spowodowanych innymi typami wirusów (ostre zakażenie HIV, mononukleozą zakaźną) czy zakażeń bakteryjnych (w tym zapalenia płuc, ostrego zapalenia zatok przynosowych, anginy paciorkowcowej) (*Kuchar 2018, Makowiec-Dyrda 2016*), zaostrzenia POChP lub astmy, ostrej białaczki szpikowej, malarii lub babeszjozy (*Kuchar 2018*).

Tabela 3. Istotne w diagnostyce i postępowaniu różnice pomiędzy zakażeniem grypowym a popularnym „przeziębieniem” (*Makowiec-Dyrda 2016*).

Cecha charakterystyczna	Grypa	„Przeziębienie”
początek choroby	nagły, objawy ostre	powolny, objawy łagodne
temperatura ciała	wysoka (> 38 °C)	zwykle nieznacznie podwyższona
dolegliwości mięśniowo-stawowe	bardzo często, nasilone	rzadko, nieznaczne
ból głowy	bardzo często	rzadko
samopoczucie	bardzo złe	umiarkowanie złe
katar	często	bardzo często
suchy kaszel	często	rzadko
chrypka	rzadko	często
ból gardła	rzadko	często
brak apetytu	często	rzadko
powikłania	często	rzadko
możliwość zastosowania swoistej immunoprofilaktyki	TAK	NIE

W okresach pozaepidemicznych i w przypadkach klinicznie wątpliwych w czasie epidemii istnieje możliwość wykorzystania metod diagnostyki laboratoryjnej – badań wirusologicznych i serologicznych (Makowiec-Dyrda 2016).

Badania wirusologiczne obejmują wykrycie materiału genetycznego wirusa metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej z odwrotną transkryptazą (RT-PCR, z ang. *Reverse Transcriptase PCR*), metodą immunofluorescencji bezpośredniej lub pośredniej, izolację wirusa w hodowli oraz szybkie testy antygenowe (RIDT, z ang. *Rapid Influenza Diagnostic Tests*) w materiale pobranym z nosa i gardła pacjenta. Najczulszą z metod jest RT-PCR, jednak na wynik badania ma wpływ wiele czynników (rodzaj materiału, sposób i czas jego pobrania od początku choroby, warunki przechowywania i transportu), a jakiegokolwiek uchybienia mogą skutkować wynikiem fałszywie ujemnym (Kuchar 2018). Z kolei szybkie testy diagnostyczne cechują się dużą swoistością (średnio 98%), przy umiarkowanej czułości (średnio 50-60%, więcej u dzieci), więc ich użyteczność w praktyce klinicznej jest ograniczona (Kuchar 2018, Makowiec-Dyrda 2016). Przyjmuje się, że na ogół wykonanie badań wirusologicznych nie jest konieczne, należy je jednak rozważyć u chorych z grupy zwiększonego ryzyka powikłań lub w przypadku ciężkiej (powikłanej) lub postępującej choroby grypopodobnej lub innych wskazań do hospitalizacji, ponieważ ich wynik wpływa na wybór leczenia (Kuchar 2018).

Badania serologiczne pozwalają na oznaczenie miana swoistych przeciwciał antyhemaglutyninowych w surowicy pobranej w ostrym okresie choroby i w fazie zdrowienia po 10 do 14 dniach – serokonwersji lub co najmniej czterokrotny wzrost miana przeciwciał przemawia za rozpoznaniem (Makowiec-Dyrda 2016), jednak również ta grupa badań nie odgrywa istotnego znaczenia w praktyce klinicznej (Kuchar 2018).

Po ustaleniu rozpoznania można u pacjenta zaklasyfikować chorobę ze względu na jej ciężkość. Jako przypadek choroby postępującej (nasilającej się) przyjmuje się pojawianie się objawów alarmowych, które wskazują na progresję choroby u pacjenta zgłaszającego się do lekarza z powodu niepowikłanej grypy. Pogorszenie stanu chorego może następować bardzo szybko, dlatego wystąpienie objawów alarmowych jest wskazaniem do natychmiastowej weryfikacji sposobu leczenia, a w większości przypadków także hospitalizacji (dla punktów 1-3 opisanych poniżej):

1. objawy podmiotowe, przedmiotowe i laboratoryjne niewydolności krążeniowo-oddechowej: duszność, sinica, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, hipotensja, zmniejszenie wysycenia hemoglobiny tlenem,

2. objawy wskazujące na powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego: zaburzenia świadomości, utrata przytomności, patologiczna senność, nawracające lub utrzymujące się napady drgawek, znaczne osłabienie, porażenie lub niedowład,
3. objawy ciężkiego odwodnienia: zmniejszenie aktywności, zawroty głowy lub omdlenia podczas prób wstania, patologiczna senność lub zmniejszona diureza,
4. laboratoryjne i/lub kliniczne objawy utrzymującego się zakażenia wirusowego lub wtórnego inwazyjnego zakażenia bakteryjnego,
5. utrzymywanie się lub nawrót wysokiej gorączki lub innych objawów po upływie 3 dni (*Kuchar 2018*).

Jako przypadek ciężki lub powikłania grypy, będące wskazaniem do hospitalizacji, należy uznać wystąpienia objawów początkowych (typowych) w połączeniu z przynajmniej jednym z następujących stanów:

1. choroba dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc) – objawy kliniczne (*tachypnoë* i inne objawy duszności, hipoksja) i/lub cechy radiologiczne,
2. objawy ze strony układu nerwowego – drgawki (w tym gorączkowe), zaburzenia świadomości i encefalopatia, zapalenie mózgu, ogniskowe ubytki neurologiczne, zespół Guillaina-Barrégo, ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego,
3. wtórne powikłania, w tym zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność nerek, niewydolność wielonarządowa, sepsa i wstrząs septyczny, rozpad mięśni szkieletowych (*rhabdomyolysis*),
4. zaostrzenie przewlekłej choroby podstawowej, w tym przewlekłych chorób układu oddechowego (astmy, POChP), serca (choroby wieńcowej, przewlekłej niewydolności serca), wątroby, nerek i cukrzycy,
5. inne niż wyżej wymienione stany i wskazania do hospitalizacji,
6. którykolwiek z objawów choroby postępującej (patrz wyżej) (*Kuchar 2018*).

## 2.5 Powikłania i rokowanie

Wirus grypy wykazuje powinowactwo głównie do komórek nabłonka dróg oddechowych, ale może również odpowiadać za reakcje cytotoksyczne zachodzące w komórkach mięśniowych, neuronach i komórkach śródbłonka naczyń. Z tego względu powikłania grypy dotyczą zwykle właśnie narządów zbudowanych z tych tkanek. Do czynników ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań grypy należą:

- wiek  $\geq 65$  lat lub  $< 5$  lat (zwłaszcza pierwsze 24 m.ż.),
- ciąża (zwłaszcza II i III trymestr) i pierwsze 2 tygodnie połogu,
- otyłość znacznego stopnia ( $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ),
- osoby  $< 19$  r.ż. przyjmujące przez dłuższy czas preparaty kwasu acetylosalicylowego
- bez względu na wiek niektóre choroby płuc (np. POChP, astma), serca (np. choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca), nerek, wątroby, metaboliczne (w tym cukrzyca), krwi (w tym hemoglobinopatie), niedobory odporności krwi (pierwotne, zakażenia HIV, leczenie immunosupresyjne), choroby neurologiczne upośledzające czynność układu oddechowego lub usuwanie wydzieliny dróg oddechowych (np. zaburzenia czynności poznawczych, pourazowe uszkodzenia rdzenia kręgowego, choroby przebiegające z drgawkami, choroby nerwowomięśniowe) (Kuchar 2018, Przybyłowski 2011).

Powikłania grypy związane są z ciężkimi postaciami klinicznymi zakażeń wirusem grypy lub procesami patologicznymi będącymi konsekwencją zakażenia wirusem grypy (Makowiec-Dyrda 2016). W poniższej tabeli podsumowano możliwe powikłania grypy oraz związane z nimi konsekwencje zdrowotne.

Tabela 4. Powikłania grypy (Makowiec-Dyrda 2016).

Powikłania	Możliwe konsekwencje zdrowotne
Zapalenie płuc:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotne – wywołane wirusem grypy, często o ciężkim przebiegu</li> <li>• wtórne, bakteryjne – wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i></li> </ul>	wysięk w jamie opłucnowej, zespół ostrej niewydolności oddechowej
Zapalenie górnych dróg oddechowych:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie gardła u dzieci do 3. rż.; ostre zapalenie ucha środkowego u dzieci do 5. rż.; ostre zapalenie krtani i tchawicy; podgłośniaowe zapalenie krtani; ostre zapalenie nagłośni; ostre zapalenie oskrzeli</li> </ul>	wtórne, bakteryjne zapalenie gardła; perforacja błony bębenkowej, wewnątrzskroniowe zapalenie wyrostka sutkowatego, zapalenie błędnika, ryzyko przejściowego lub trwałego ubytku słuchu; objawy niedotlenienia, niewydolność oddechowo-krążeniowa; odoskrzelowe zapalenie płuc, obturacja dróg oddechowych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie zatok</li> </ul>	wtórne zakażenia bakteryjne
Zapalenie mięśnia sercowego	zaburzenia rytmu, niewydolność krążenia
Zapalenie mięśni	niewydolność nerek, mioglobinuria
Powikłanie położnicze	poronienia, porody przedwczesne, ryzyko wad cewy nerwowej

Powikłania	Możliwe konsekwencje zdrowotne
Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	zaburzenia świadomości, drgawki, obrzęk mózgu, porażenia nerwów czaszkowych, trwałe następstwa neurologiczne
Zapalenie nerwów obwodowych Zespół Guillaina i Barrégo	porażenia, niedowłady zaostrenie przebiegu przewlekłych chorób neurologicznych
Zapalenie nerek	niewydolność nerek
Posocznica	wstrząs septyczny, niewydolność wielonarządowa
Zaostrzenie przebiegu chorób przewlekłych:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła obturacyjna choroba płuc</li> <li>• choroba niedokrwienna serca</li> <li>• cukrzyca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilenie objawów niewydolności oddechowej</li> <li>• zaburzenia rytmu, ostra niewydolność krążenia</li> <li>• objawy zaburzeń metabolicznych</li> </ul>

Do najczęstszych powikłań grypy należą choroby dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli i zapalenie oskrzelików), w tym niewydolność oddechu. Mogą wystąpić również objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, zapalenie mózgu, encefalopatia – najczęściej u dzieci <10. r.ż.) (Ściubisz 2016).

Najcięższym możliwym powikłaniem grypy jest zgon pacjenta spowodowany zarówno powikłaniami pogrypowymi, jak i zaostrzeniem chorób przewlekłych (Makowiec-Dyrda 2016). W zależności od sezonu epidemicznego grypa charakteryzuje się śmiertelnością na poziomie 0,1-0,5%. Umieralność z powodu grypy jest największa u kobiet w ciąży, dorosłych chorych na przewlekłe choroby płuc, chorobę wieńcową lub cukrzycę, ludzi bardzo otyłych oraz dzieci z przewlekłymi chorobami układu nerwowego lub zaburzeniami rozwoju (Kuchar 2018). Częstość wstępowania wybranych powikłań grypy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Powikłania grypy (Ściubisz 2016).

Powikłania grypy	Dzieci i młodzież	Dorośli
zgon <sup>1</sup>	15/1000 niemowląt do ukończenia 6. mż. 5/1000 dzieci w wieku <15 lat	23–56/1000 osób w wieku 15–64 lat 151/1000 osób w wieku ≥65 lat
hospitalizacja	190/100 000 zachorowań u dzieci do ukończenia 5. rż.	9–16/100 000 zachorowań u dzieci w wieku szkolnym, młodzieży i dorosłych do ukończenia 64. rż. 46/100 000 zachorowań u dorosłych w wieku ≥65 lat
drgawki gorączkowe <sup>1</sup>	40/1000 dzieci ≤5 lat	-
drgawki bez gorączki <sup>1</sup>	40/1000	-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

Powikłania grypy	Dzieci i młodzież	Dorośli
niewydolność oddechowa <sup>1</sup>	-	110/1000
encefalopatia <sup>1</sup>	< 10/1000	12/1000
zapalenie ucha środkowego <sup>1</sup>	100/1000	-
zapalenie płuc <sup>1</sup>	230/1000	350/1000
zapalenie oskrzelików <sup>1</sup>	130/1000 dzieci <2 lat	-
ostre zapalenie oskrzeli <sup>1</sup>	10/1000	-
zapalenie mięśnia sercowego <sup>1</sup>	<10/1000	11/1000
zapalenie mózgu <sup>1</sup>	-	2/1000
zespół Guillaina i Barrégo	-	17,2/1 000 000 zachorowań

1 częstość u chorych hospitalizowanych.

## 2.6 Epidemiologia

Dane na temat liczby zachorowań, podejrzeń zachorowań na grypę oraz zgonów z powodu grypy publikowane są przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Państwowy Zakład Higieny. Dane te pochodzą z okresowych, zbiorczych „Meldunków o zachorowaniach i podejrzaniach zachorowań na grypę”, nadsyłanych do powiatowych stacji sanitarno-epidemiologicznych przez wszystkie jednostki ochrony zdrowia, do których zgłosili się chorzy, oraz danych ze zgłoszeń zgonów nadsyłanych do powiatowych i/lub wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych przez lekarzy, przesyłane przez wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne w formie zagregowanej do Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH. W meldunkach tych – zgodnie z definicją grypy przyjętą na potrzeby nadzoru nad chorobami zakaźnymi w krajach Unii Europejskiej (Dz.U. L 262 z 27.9.2012) – wykazuje się grypę (rozpoznaną klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz wszystkie rozpoznane klinicznie zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych spełniające kryteria definicji (*NIZP-PZH 2018*) (pełną definicję przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 6. Definicja przypadku grypy stosowana na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (*NIZP-PZH 2018*).

Kryteria	Definicja
Kryteria kliniczne	<b>Zachorowanie grypopodobne:</b> nagłe wystąpienie objawów oraz co najmniej jeden z następujących czterech objawów ogólnych:

Fluenz 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	Definicja
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gorączka lub stan podgorączkowy,</li> <li>• złe samopoczucie,</li> <li>• bóle głowy,</li> <li>• bóle mięśniowe</li> </ul> <p>oraz co najmniej jeden z następujących trzech objawów oddechowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kaszel,</li> <li>• ból gardła,</li> <li>• duszność.</li> </ul> <p><b>Ostre zakażenie dróg oddechowych:</b> nagłe wystąpienie objawów oraz co najmniej jeden z następujących czterech objawów ogólnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kaszel,</li> <li>• ból gardła,</li> <li>• duszność,</li> <li>• nieżyt śluzowy nosa</li> </ul> <p>oraz w opinii klinicysty, choroba ma charakter infekcyjny.</p>
Kryteria laboratoryjne	<p>Co najmniej jedno z następujących czterech kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• izolacja wirusa grypy z materiału klinicznego,</li> <li>• wykrycie kwasu nukleinowego wirusa grypy w materiale klinicznym,</li> <li>• wykrycie antygenu wirusa grypy w materiale klinicznym metodą immunofluorescencji bezpośredniej (DFA).</li> </ul> <p>Jeśli to możliwe, należy określić podtyp izolatu wirusa grypy.</p>
Kryteria epidemiologiczne	Powiązanie epidemiologiczne polegające na przeniesieniu z człowieka na człowieka.

Przypadki grypy zgłaszane do Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Państwowy Zakład Higieny klasyfikowane są jako:

- przypadki możliwe – każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych),
- przypadki prawdopodobne – każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych) i epidemiologiczne,
- przypadki potwierdzone – każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych) i laboratoryjne (*NIZP-PZH 2018*).

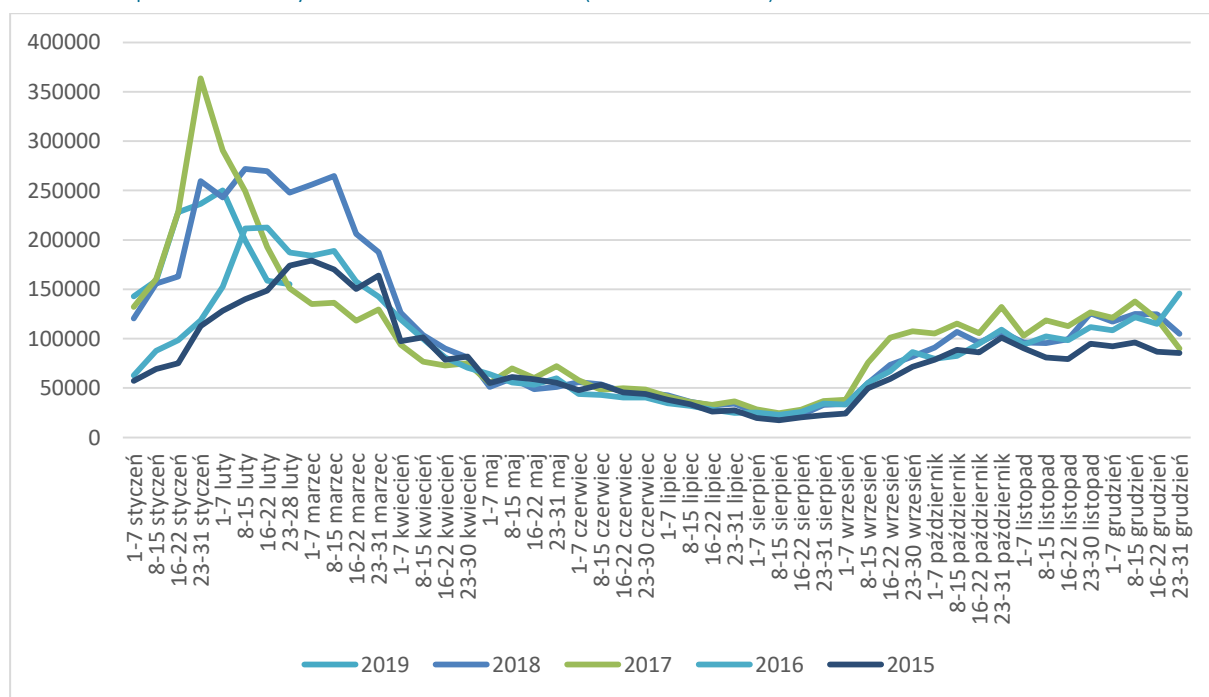
Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Państwowego Zakładu Higieny w 2017 r. odnotowano łącznie 5 043 287 zgłoszonych zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę, a w 2018 r. 5 239 585 takie przypadki (*NIZP-PZH 2019*). Tabela poniżej podsumowuje liczbę zachorowań w poszczególnych grupach wiekowych, natomiast wykres liczbę zgłoszonych zachorowań w poszczególnych miesiącach w latach 2015-2019.

Tabela 7. Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę w Polsce w latach 2015-2019 (NIZP-PZH 2019).

Grupa wiekowa	2015	2016	2017	2018	2019 <sup>1</sup>
ogółem	3 820 104	4 310 075	5 043 287	5 239 585	1 645 344
0-4 lat	897 979	1 009 082	1 168 451	1 161 314	338 779
5-14 lat	875 192	1 026 319	1 100 721	1 136 231	348 535
15-64 lat	1 716 061	1 924 427	2 307 783	2 426 898	787 387
65+	330 872	350 247	466 332	515 142	170 643

1 dane za okres od 1 stycznia do 7 marca 2019 r.

Wykres 1. Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę w Polsce w poszczególnych okresach sprawozdawczych w latach 2015-2019 (NIZP-PZH 2019).



dla 2019 r. dane za okres od 1 stycznia do 7 marca 2019 r.

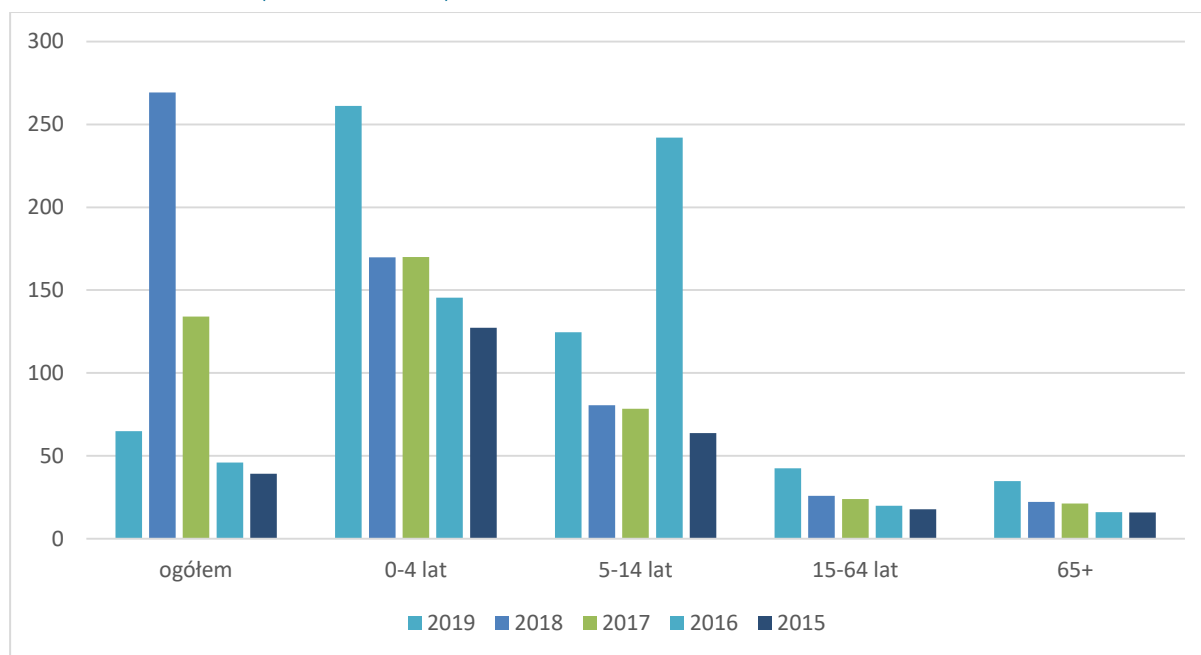
Zapadalność na grypę różni się w poszczególnych miesiącach roku, przyjmując wartości najwyższe w trakcie sezonu epidemicznego – na półkuli północnej zwykle przypadającego na okres od października do kwietnia (Kuchar 2018). Na podstawie danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Państwowego Zakładu Higieny średnia zapadalność na 100 tys. ludności w ciągu roku 2017 wynosiła 36,20 przypadków, natomiast w 2018 r. 37,93 przypadków. W okresie epidemicznym (tj. 1 październik 2017 do 30 kwiecień 2018) zapadalność wyniosła 55,16 przypadków na 100 tys. ludności (NIZP-PZH 2019).

Fluenz 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 osób szczególnie narażonych na wystąpienie grypy i jej powikłań należą dzieci oraz osoby w wieku powyżej 65 r.ż. (Makowiec-Dyrda 2016). Na poniższym wykresie zaprezentowano zapadalność na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2019.

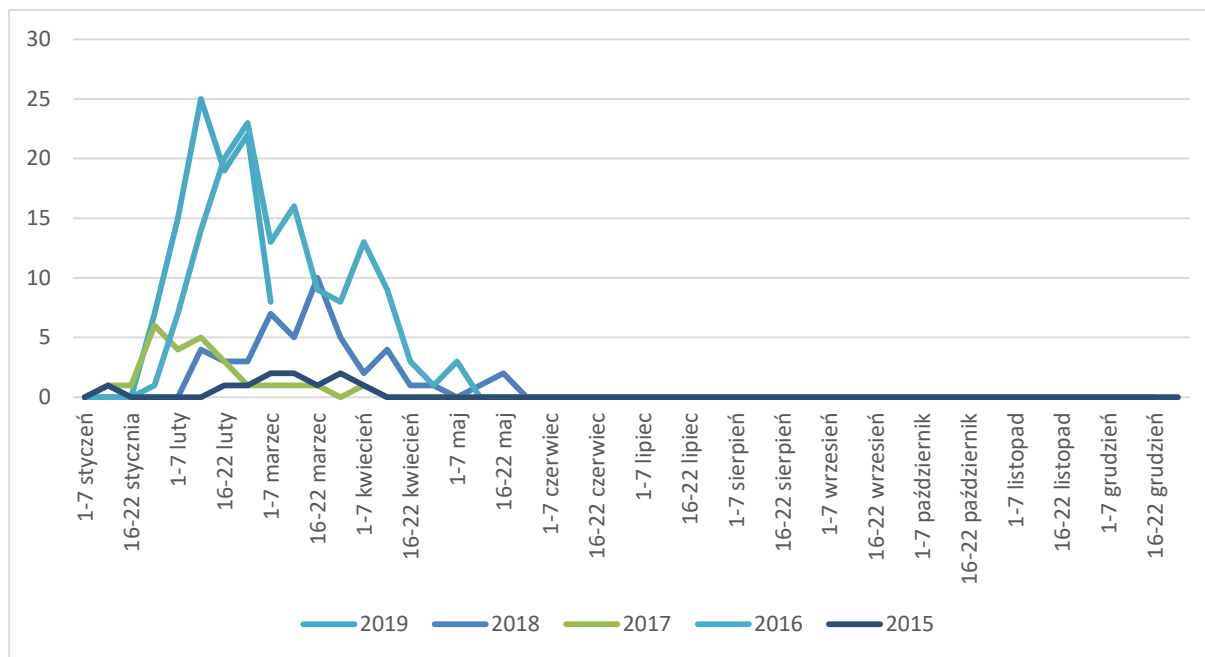
Wykres 2. Zapadalność/100 tysięcy ludności na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2019 (NIZP-PZH 2019).



dla 2019 r. dane za okres od 1 stycznia do 7 marca 2019 r.

Analizując dane dotyczące liczby zgonów spowodowanych zachorowaniem na grypę (wykres poniżej) widocznym jest, że w porównaniu do roku 2015 r. w 2016 r. odnotowano wzrost śmiertelności. Należy mieć jednak na uwadze, że w opinii ekspertów klinicznych raportowane liczby zgonów nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa. Jedną z głównych przyczyn może być fakt, że jako przyczyna zgonu może być odnotowywana jednostka chorobowa stanowiąca powikłanie pogrypowe lub stan występujący na skutek zaostrzenia istniejącej już choroby w wyniku infekcji grypowej (Ernst & Young 2013a).

Wykres 3. Zgony z powodu grypy w latach 2015-2019 (NIZP-PZH 2019).



dla 2019 r. dane za okres od 1 stycznia do 7 marca 2019 r.

## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz wpływ na jakość życia

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku zachorowaniem na grypę stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Grypa, jako jedna z najczęściej występujących wirusowych chorób zakaźnych, związana jest z dużym obciążeniem społecznym. Oceniając wpływ zachorowania na grypę na koszty ponoszone przez płatnika publicznego i społeczeństwo należy wziąć pod uwagę zarówno koszty bezpośrednie, jak i koszty pośrednie.

Do kosztów pośrednich wynikających z zachorowania na grypę należy zaliczyć koszty nieobecności pracownika z powodu grypy i powikłań (w tym zaostrzenia chorób przewlekłych z powodu zakażenia wirusem grypy), koszty nieobecności pracownika z powodu grypy u innej osoby (najczęściej dziecka) i konieczności sprawowania opieki nad tą osobą oraz koszty obniżonej wydajności pracy chorego na grypę, który jest obecny w miejscu pracy. W przypadku wystąpienia powikłań pogrypowych mogą one doprowadzić do częściowej lub całkowitej niezdolności do pracy, a nawet do zgonu pracownika (*Ernst & Young 2013*). Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu grypy w 2017 roku wydano 119 486 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy

o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 735 008. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim, jednak należy zauważyć, że jedynie dla danych za rok 2017 pod uwagę brano wyłącznie pacjentów z kodem rozpoznania głównego ICD-10: J11, podczas gdy w poprzednich latach uwzględniano również rozpoznanie ICD-10: J10 (*ZUS 2018*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J09, J10, J11 (*ZUS 2018*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2017 <sup>1</sup>	735 008	119 486
2016 <sup>2</sup>	1 044 805	144 503
2015 <sup>2</sup>	1 100 490	148 075
2014 <sup>2</sup>	853 790	101 203
2013 <sup>2</sup>	1 620 515	221 126
2012 <sup>2</sup>	1 024 597	119 212

1 wyłącznie dla kodu ICD-10: J11;

2 dla kodu ICD-10: J10 i J11.

Oszacowane w 2013 r. dla Polski na podstawie dostępnych danych NFZ o wydatkach na leczenie samej grypy (ICD: J10 i J11), niektórych powikłań (ICD: J10, J11, J14, J20) oraz szacunków wyceny świadczeń w podstawowej opiece zdrowotnej i skonstruowanego przez ekspertów koszyka leków dla grypy (ICD: J10, J11) wraz z najczęściej występującymi jako powikłania chorobami dróg oddechowych (ICD: J00, J02, J06, J12-J20, J40, J42, J44 i J46) koszty bezpośrednie wyniosły ok. 43,5 mln złotych dla roku bez epidemii oraz 730 mln złotych dla roku z epidemią (*Ernst & Young 2013*).

Oszacowane dla Polski koszty pośrednie wyniosły ok. 836 mln złotych dla roku bez epidemii i aż 4,3 mld złotych dla roku z epidemią. Łącznie koszty zachorowania na gripę wahają się od 879 ml złotych w roku bez epidemii do ponad 5 mld złotych w roku, w którym epidemia występuje (*Ernst & Young 2013*).

Na podstawie danych pochodzących z Wielkiej Brytanii wykazano, że zwykle zachorowanie na gripę wywołane wirusem typu A związane jest w 56% przypadkach z opuszczeniem średnio 3,5 dni w szkole lub innych placówkach sprawujących opiekę nad dziećmi, a dla zachorowania wywołanego wirusem typu B w 31% przypadkach ze średnio 2,1 dni. Ponadto odpowiednio 70% i 42% dzieci z analizowanych grup wymaga przejęcia opieki przez inne osoby (*Fragaszy 2018*).

W badaniach europejskich wykazano, że częstość hospitalizacji związanej z zachorowaniem na grypę sezonową jest wyższa wśród dzieci poniżej 5 r.ż. w porównaniu z dziećmi starszymi (ECDC 2012). Częstość hospitalizacji wśród dzieci w wieku < 6 m.ż. wynosiła 450/ 100 000 dzieci, w grupie wiekowej 6-23 m.ż. 90/ 100 000 dzieci i 30/ 100 000 dzieci w wieku 24-59 m.ż. (Lafond 2013). Na podstawie danych amerykańskich wykazano ponadto, że większość zgonów wśród dzieci, dla których potwierdzono związek z zachorowaniem na grypę następuje u niezaszczepionych dzieci (Flannery 2017), co wskazuje na szczególną konieczność zwiększenia wyszczepialności na grypę wśród pacjentów pediatrycznych.

Zachorowanie na grypę przyczynia się również do obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem. W sytuacji gdy pacjentem jest dziecko znaczące obniżenie HRQoL dotyczy nie tylko samego chorego, ale w znacznym stopniu także jego rodziców. Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii utrata QALY związana z zachorowaniem na grypę typu A i B w grupie wiekowej 0-15 lat wyniosła 6 410 (95% CI: 3640; 10 900), a w populacji ogólnej 24 300 (95% CI: 16 600; 34 700) (Fragaszy 2018).

## 2.8 Profilaktyka i leczenie grypy

### 2.8.1 Profilaktyka

Grypa należy do chorób, których występowanie można skutecznie ograniczyć poprzez wdrożenie odpowiedniej profilaktyki, na którą składają się:

- stosowanie szczepień ochronnych,
- izolowanie pacjentów chorych oraz przestrzeganie zasad higieny,
- stosowanie leków przeciwwirusowych (Makowiec-Dyrda 2016).

Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na grypę jest stosowanie szczepionek przeciwgrypowych zawierających antygeny różnych szczepów wirusa 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:
  - typu *split* zawierające rozszczepiony wirion lub
  - typu *sub-unit* zawierające podjednostki powierzchniowe (hemaglutyninę i neuraminidazę),

- szczepionki żywe atenuowane (LAIV) (*Makowiec-Dyrda 2016*).

Szczepionki przeciw grypie żywe 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. W procesie wytwarzania dostępnych na rynku szczepionek żywych stosowane są szczepy zaadaptowane do obniżonych temperatur (z ang. *cold-adapted*). Adaptacja wirusów do wzrostu w obniżonej temperaturze jest najskuteczniejszą metodą uzyskania ich stabilności genetycznej. W wyniku adaptacji do stopniowego obniżania temperatury namnażania otrzymywane są szczepy wrażliwe na zmiany temperatury, które wydajnie namnażają się w temperaturze do 25°C, a niedostatecznie w temp. 37°C (*Augustynowicz 2010*). Szczepionki LAIV nie powodują grypy, chociaż mogą powodować łagodne oznaki lub objawy w tym wyciek z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączkę lub ból gardła (*WHO 2018*). Szczepy wirusa grypy w produkcie leczniczym Fluenz Tetra® są przystosowane do warunków niskiej temperatury (z ang. *cold-adapted*), wrażliwe na temperaturę (z ang. *temperature-sensitive*) oraz atenuowane (z ang. *attenuated*). Dzięki temu replikują się one w nosogardzieli (*ChPL Fluenz Tetra® 2018*), a nie podlegają replikacji w dolnych drogach oddechowych (*WHO 2018*). Podkreśla się również, że zastosowanie szczepionki LAIV i donosowa droga jej podania naśladuje niejako naturalną infekcję wirusem grypy i pozwala na przebycie wszystkich etapów odpowiedzi immunologicznej. Podanie donosowe umożliwia aktywację szlaków odpowiedzi immunologicznej w śluzówce, w tym wydzielenie odpowiedniego poziomu przeciwciał IgA w drogach oddechowych (*Jang 2012*).

Szczepionka przeciw grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy, jednak najlepsza skuteczność szczepień obserwowana jest na początku sezonu epidemiologicznego tj. w okresie od września do połowy listopada. Szczepionki inaktywowane podaje się domięśniowo w mięsień naramienny lub podskórnie w tę okolicę w przypadku osób dorosłych, lub domięśniowo w przednio-boczną część uda w przypadku niemowląt od 6. m.ż. i małych dzieci do 2-3. r.ż. (*Makowiec-Dyrda 2016*). Szczepionki żywe atenuowane podaje się donosowo. Zastosowanie takiej drogi podania umożliwia jej podanie nawet osobom, które z uwagi na obawę przed podaniem domięśniowym lub podskórnym nie zdecydowałyby się na szczepienie (*Jang 2012*).

Ze względu na dużą zmienność antygenową wirusa grypy skład szczepionek podlega corocznej aktualizacji przez WHO i różni się w zależności od rejonu geograficznego (*Makowiec-Dyrda 2016*). W sezonie grypowym 2018-2019 zgodnie z zaleceniami opracowanymi w Europejskiej Agencji Leków na podsta-

wie obserwacji WHO, w skład szczepionek przeciw grypie dostępnych w Europie wchodzi trzy wirusy grypy:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 – wirus podobny
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) – wirus podobny
- B/Colorado/06/2017 – wirus podobny (B/Victoria/2/87 lineage)<sup>1</sup>

lub cztery wirusy grypy:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 – wirus podobny
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) – wirus podobny
- B/Colorado/06/2017 – wirus podobny (B/Victoria/2/87 lineage)<sup>1</sup>
- B/Phuket/3073/2013 – wirus podobny (B/Yamagata/16/88 lineage) (EMA 2018, WHO 2018a).

Szczepienie przeciw grypie, jak każde inne szczepienie, może powodować wystąpienie niepożądanych odczynów poszczepiennych, które dzieli się na miejscowe i ogólne, opisane w tabeli poniżej. Należy jednak zauważyć, że większość zdarzeń niepożądanych występujących po podaniu szczepionki przeciw grypie to reakcje miejscowe i uogólnione o łagodnym przebiegu, które ustępują w ciągu 1-2 dni, natomiast zachorowanie na grypę może prowadzić do rozwoju poważnych i ciężkich powikłań (Ściubisz 2016).

Przeciwwskazania do szczepienia przeciwko grypie dzielimy na czasowe (czyli stany wymagające zachowania szczególnej ostrożności i rozważenia z pacjentem, czy korzyści ze szczepienia przewyższają ryzyko ewentualnych niepożądanych odczynów poszczepiennych) oraz przeciwwskazania trwałe (Makowiec-Dyrda 2016).

Tabela 9. Przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie (Makowiec-Dyrda 2016).

Przeciwwskazanie czasowe	Przeciwwskazanie trwałe
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ostra choroba o ciężkim lub średnio ciężkim przebiegu, w tym wysoka gorączka,</li> <li>• choroba przewlekła niewyrównana lub w stanie zaostrzenia,</li> <li>• wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie po innej szczepionce lub substancji niewchodzącej w skład szczepionki przeciwko grypie, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia systemowej reakcji anafilaktycznej po szczepieniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• układowa reakcja anafilaktyczna po poprzedniej dawce szczepionki (wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk jamy ustnej i/lub krtani),</li> <li>• układowa reakcja anafilaktyczna na substancje zawarte w szczepionce (białko jaja kurzego) lub na substancje użyte podczas procesu produkcyjnego (antybiotyki aminoglikozydowe)<sup>1</sup></li> </ul>



- 1 istnieje możliwość szczepienia po konsultacji: w przypadku dzieci – w konsultacyjnych poradniach szczepień, w przypadku osób dorosłych – w poradniach alergologicznych i po ewentualnym leczeniu alergologicznym.

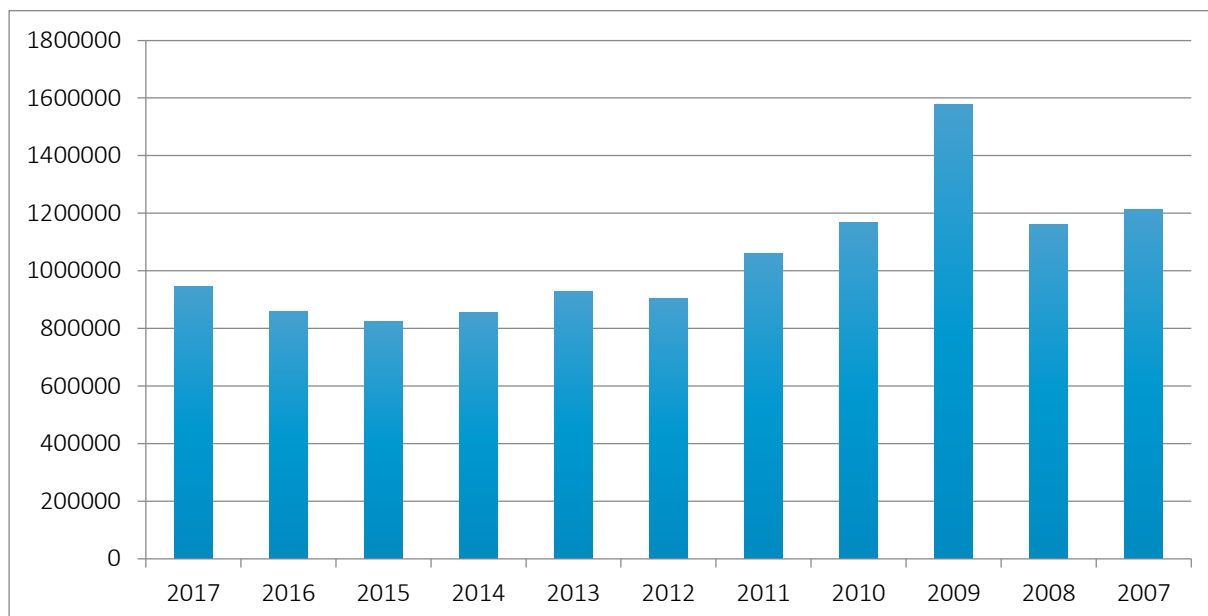
W przypadku szczepionki QLAIV Fluenz Tetra® podstawowe przeciwwskazania obejmują ciężką reakcję alergiczną (anafilaksję) na jaja lub białka jaja kurzego (np. albuminę jaja kurzego) oraz nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (np. żelatynę) lub na gentamycynę (możliwe pozostałości śladowe). Produkt ten nie może być także stosowany u dzieci i młodzieży z klinicznymi niedoborami odporności spowodowanymi chorobami, takimi jak: ostre i przewlekłe białaczki; chłoniak; objawowe zakażenie HIV; niedobory odporności komórkowej lub leczeniem dużymi dawkami kortykosteroidów oraz u dzieci i młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem oraz u niemowląt i małych dzieci w wieku do 24 miesięcy ze względu na bezpieczeństwo stosowania — zwiększoną liczbę hospitalizacji oraz częstość występowania świszczącego oddechu w tej populacji. Nie należy również szczepić tym produktem dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat leczone salicylanami, ze względu na związek zespołu Reye'a z salicylanami i infekcją grypy wywołaną wirusem typu dzikiego (*ChPL Fluenz Tetra® 2018*).

Odporność poszczepienna rozwija się po około 14 dniach po zaszczepieniu i utrzymuje się przez 6–12 miesięcy. Skuteczność szczepionki przeciwko grypie oceniana jest na 70–90% i zależy od: podobieństwa między wirusem krążącym w populacji, a zawartym w szczepionce, stanu układu immunologicznego pacjenta i jego wieku (*Makowiec-Dyrda 2016*).

### 2.8.1.1 Wyszczepialność

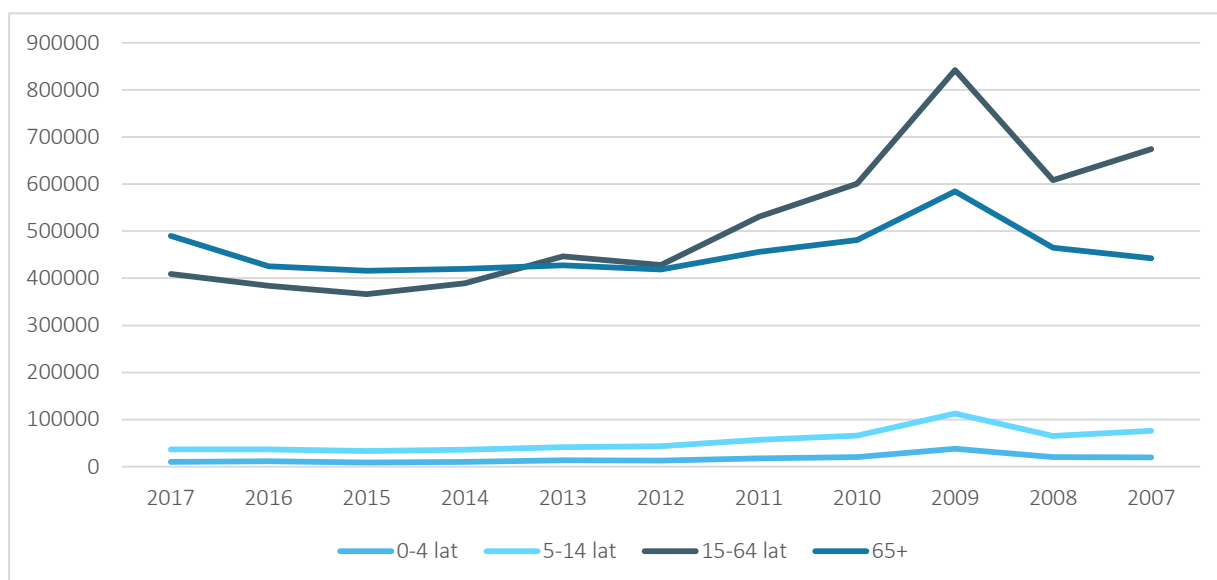
Zgodnie z dokumentem opracowanym przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru oraz Głównego Inspektora Sanitarnego w 2017 r. wyszczepialność w Polsce wynosiła 26,0 osób zaszczepionych na 1000 ludności.

Wykres 4. Wyszczepialność na grypę w latach 2007-2017 (NIP-PZH 2018b).



W ostatnich latach najwyższą wyszczepialność odnotowuje się wśród osób powyżej 65 r.ż. Wyszczepialność w grupach wiekowych 0-4 lat oraz 5-14 lat pozostaje na stałym poziomie.

Wykres 5. Wyszczepialność na grypę w latach 2007-2017 w poszczególnych grupach wiekowych (NIP-PZH 2018b).



Zgodnie z danymi *European Centre for Disease Prevention and Control* w sezonie grypowym 2014-2015 wyszczepialność na grypę w grupie wiekowej od  $\geq 6$  m.ż. do  $\leq 5$  r.ż. wyniosła 0,85, natomiast wśród

starszych dzieci (5-14 lat) 1,6 (ECDC 2017). Z kolei w latach 2016-2017 w grupie wiekowej od  $\geq 6$  m.ż. do 48 m.ż. 0,6, a w grupie 5-14 lat 0,94 (ECDC 2018).

Tabela 10. Wyszczepialność na grypę w Polsce wg danych ECDC (ECDC 2017, ECDC 2018).

Rok	od $\geq 6$ m.ż. do $\leq 5$ r.ż.	5-14 lat
2008-2009	2	2,9
2009-2010	1	1,7
2010-2011	1	1,8
2011-2012	1,4	2,4
2012-2013	-	-
2013-2014	1	1,7
2014-2015	0,85	1,6
2015-2016	0,47 <sup>1</sup>	0,86
2016-2017	0,6 <sup>1</sup>	0,94

1 dotyczy dzieci w wieku od  $\geq 6$  m.ż. do  $\leq 48$  m.ż.

### 2.8.1.2 Wytyczne kliniczne krajowe

Odnaleziono wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce opracowane w 2016 r. Eksperti podkreślają, iż najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciwgrypowej, która zawiera antygeny różnych szczepów wirusa grypy. Szczepienia przeciwko grypie należy wykonywać u osób zarówno ze wskazaniami medycznymi do szczepień, ale także ze względów epidemiologicznych – u osób, które z uwagi np. na charakter wykonywanej pracy mogą być źródłem rozprzestrzeniania się wirusa grypy. Szczepienia są zalecane ze wskazań medycznych u:

- u pacjentów z chorobami przewlekłymi,
- u osób, które ze względu na wiek bądź inne względy medyczne narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy: osób powyżej 50. roku życia, dzieci od 6. do 60. miesiąca życia (do ukończenia 5 lat), dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia przewlekle leczonych kwasem acetylosalicylowym (z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a), osób z chorobami przewlekłymi: układu oddechowego (w tym z astmą), układu krążenia (z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego), układu moczowego, przewodu pokarmowego, układu nerwowego, układu krwiotwórczego, zaburzeniami metabolicznymi (w tym cukrzycą), osób ze zmniejszoną odpornością (leczone immunosupresyjnie lub

zakażone HIV), z chorobami nowotworowymi, u kobiet, które są lub będą w ciąży w czasie sezonu epidemicznego grypy (*Makowiec-Dyrda 2016*).

Szczepienia są zalecane ze wskazań epidemiologicznych u:

- pracowników służby zdrowia: lekarzy, pielęgniarek i pozostałego personelu zakładów opieki zdrowotnej,
- pracowników pomocy społecznej, pracowników domów spokojnej starości i innych placówek sprawujących opiekę nad pensjonariuszami zarówno w zakładach opieki stacjonarnej, jak i w domach,
- osób, których praca wymaga wielu kontaktów z ludźmi, np. handlowcy, nauczyciele, opiekunki w przedszkolach i żłobkach,
- osób sprawujących opiekę nad małymi dziećmi (szczególnie opiekujący się dziećmi do 6. miesiąca życia) oraz osobami starszymi lub chorymi przewlekle,
- osób mieszkających wspólnie z chorującymi na choroby zwiększające ryzyko ciężkich powikłań grypy lub opiekujące się takimi chorymi (*Makowiec-Dyrda 2016*).

### 2.8.1.3 Wytyczne kliniczne zagraniczne

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki przeciwgrypowej u dzieci odnaleziono w dokumentach opublikowanych przez:

- *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*,
- *American Academy of Pediatrics (AAP)*,
- *National Advisory Committee on Immunization (NACI)*,
- *Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)*.

#### 2.8.1.3.1 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

Zgodnie z wytycznymi *Advisory Committee on Immunization Practices — United States* w sezonie grypowym 2018-2019 rutynowe, coroczne szczepienie przeciw grypie zalecane jest wszystkim osobom  $\geq 6$  m.ż., które nie mają przeciwwskazań do szczepienia. Zaleca się, by szczepienie było wykonane do końca października, a u dzieci od 6 m.ż. do 8 lat, które wymagają podania dwóch dawek (tj. u dzieci, które nie otrzymały  $\geq 2$  dawek szczepionki trójwalentnej lub czterowalentnej przed 1 lipca 2018 r.) pierwsza dawka powinna zostać podana najszybciej jak to możliwe, kiedy tylko szczepionka będzie dostępna, tak

aby druga dawka (po  $\geq 4$  tygodniach) mogła zostać podana przed końcem października (*Grohskopf 2018*).

W wytycznych zwrócono uwagę, że szczególnie istotne jest szczepienie osób narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych lub zwiększone ryzyko hospitalizacji lub wizyt na oddziałach ratunkowych. Z tego względu, jeśli zasoby są ograniczone, w pierwszej kolejności należy szczepić (jeśli brak przeciwwskazań): dzieci w wieku 6-59 m.ż., osoby  $\geq 50$  r.ż., dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami płuc (w tym astmą) lub chorobami sercowo-naczyniowymi (z wyjątkiem izolowanego nadciśnienia tętniczego), chorobami nerek, wątroby, schorzeniami neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi (w tym cukrzycą), osoby z immunosupresją (w tym wynikającą ze stosowanego leczenia lub zakażenia HIV), kobiety będące w ciąży lub planujące ciążę w czasie sezonu epidemicznego, dzieci i młodzież (w wieku od 6 m.ż. do 18 lat) poddawane długoterminowemu leczeniu aspiryną, które mogą być narażone na wystąpienie zespołu Reya po przebyciu zakażenia grypą, osoby przebywające w domach opieki lub ośrodkach opieki długoterminowej, Indian amerykańskich i rdzenną ludność Alaski, osoby z BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>. Należy także podjąć działania zmierzające do zaszczepienia personelu medycznego oraz studentów kierunków medycznych, osób mających kontakt domowy (w tym dzieci) lub sprawujących opiekę nad dziećmi  $\leq 59$  m.ż. i osobami dorosłymi  $\geq 50$  lat (a zwłaszcza dziećmi poniżej 6 m.ż.), a także osób mających kontakt domowy (w tym dzieci) lub sprawujących opiekę nad osobami z uwarunkowaniami medycznymi, które pozwalają zaliczyć je do grup wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (*Grohskopf 2018*).

W wytycznych wśród szczepionek dostępnych na terenie Stanów Zjednoczonych, zatwierdzonych przez FDA i dostępnych do stosowania u dzieci  $\geq 6$  m.ż. do 35 m.ż. wymieniono trzy preparaty stanowiące szczepionki czterowalentne inaktywowane: Fluarix Quadrivalent w dawce 0,5 ml (15  $\mu$ g HA/podanie), FluLaval Quadrivalent w dawce 0,5 ml (15  $\mu$ g HA/podanie), Fluzone Quadrivalent w dawce 0,25 ml (7,5  $\mu$ g HA/podanie). Ponadto wskazano, że u dzieci  $\geq 2$  lat można zastosować szczepionkę czterowalentną żywą, atenuowaną FluMist Quadrivalent podawaną donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml podawane do każdego z nozdrzy) (*Grohskopf 2018*).

### 2.8.1.3.2 American Academy of Pediatrics (AAP)

Eksperti *American Academy of Pediatrics* rekomendują, aby w sezonie grypowym 2018-2019 szczepieniem przeciwko grypie objąć wszystkie osoby  $\geq 6$  m.ż. (w tym dzieci i młodzież), zwracając uwagę, iż w szczególności szczepieniami powinny zostać objęte:

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

- dzieci, włączając niemowlęta urodzone przed terminem, w wieku 6 m.ż. i powyżej (w oparciu o wiek chronologiczny) ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko powikłań pogrypowych np. dzieci z przewlekłymi schorzeniami medycznymi tj. astmą, chorobami metabolicznymi (np. cukrzycą), hemoglobinopatiami (np. anemią sierpowatą), hemodynamicznie istotną chorobą serca, zaburzenia odporności lub poddane leczeniu immunosupresyjnemu, zaburzeniami pracy nerek lub wątroby lub zaburzeniami neurorozwojowymi,
- osoby sprawujące opiekę nad dziećmi ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko zachorowania na gripę i dziećmi w wieku poniżej 5 lat, zwłaszcza niemowlętami poniżej 6 m.ż.,
- dzieci i młodzież (6 m.ż. – 18 r.ż.) wymagające długoterminowego podawania aspiryny lub leków zawierających salicylany z uwagi na ryzyko wystąpienie zespołu Reya po przebyciu zakażenia gripą,
- dzieci Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski,
- wszyscy pracownicy ochrony zdrowia,
- wszystkie osoby zajmujące się dziećmi,
- wszystkie kobiety w ciąży, planujące ciążę, w okresie poporodowym lub karmiące piersią w czasie sezonu grypowego (*Maldonado 2018*).

Ponadto w wytycznych podkreślono, że zapadalność na gripę w społeczeństwie często jest najwyższa wśród dzieci i odgrywają one główną rolę w rozprzestrzenianiu się zakażenia w środowisku domowym oraz wśród osób z bliskiego otoczenia, a dodatkowo narażone są one na stosunkowo wysokie obciążenie chorobą, w tym poważne lub prowadzące do zgonu powikłania. Stosowanie szczepień ochronnych pozostaje wciąż najlepszą dostępną formą zapobiegania zachorowaniu na gripę (*Maldonado 2018*).

W wytycznych AAP zaleca się, jako opcję pierwszego wyboru, stosowanie szczepionki trójwalentnej lub czterowalentnej inaktywowanej. Szczepionka czterowalentna żywa atenuowaną zalecana jest u dzieci, które odmawiają przyjęcia szczepienia w innej formie (np. z obawy przed iniekcją), z odpowiedniej grupy wiekowej oraz z brakiem przeciwwskazań zdrowotnych. W wytycznych wśród szczepionek dostępnych na terenie Stanów Zjednoczonych w sezonie grypowym 2018-2019 wymieniono trzy preparaty do stosowania u dzieci  $\geq 6$  m.ż. do 35 m.ż. stanowiące szczepionki czterowalentne inaktywowane: Fluarix Quadrivalent w dawce 0,5 ml (15  $\mu$ g HA/podanie), FluLaval Quadrivalent w dawce 0,5 ml (15  $\mu$ g HA/podanie), Fluzone Quadrivalent w dawce 0,25 ml (7,5  $\mu$ g HA/podanie). Ponadto wskazano, że u dzieci  $\geq 2$  lat można zastosować szczepionkę czterowalentną żywą, atenuowaną FluMist Quadrivalent podawaną donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml podawane do każdego z nozdrzy) (*Maldonado 2018*).

Zgodnie z wytycznymi zaleca się podanie 1 dawki szczepionki u dzieci  $\geq 9$  r.ż., natomiast u dzieci od 6 m.ż. do 8 r.ż. podanie dwóch dawek (tj. u dzieci, które otrzymały  $< 2$  dawek szczepionki trójwalentnej lub czterowalentnej przed 1 lipca 2018 r.) z przerwami pomiędzy dawkami przynajmniej 4 tygodnie (*Maldonado 2018*).

### 2.8.1.3.3 National Advisory Committee on Immunization (NACI)

Wytyczne kanadyjskiego *National Advisory Committee on Immunization* wskazują, że szczepieniem przeciwko grypie w sezonie zachorowań 2018-2019 należy objąć:

- osoby z grup ryzyka wystąpienia powikłań lub hospitalizacji związanych z grypą:
  - wszystkie dzieci w wieku 6- 59 miesięcy,
  - wszystkie kobiety w ciąży, dorosłych i dzieci z następującymi chronicznymi schorzeniami: zaburzeniami pracy serca lub płuc (w tym dysplazją oskrzelowo-płucną, mukowiscydozą i astmą), cukrzycą i innymi chorobami metabolicznymi, nowotworami, obniżoną odpornością (ze względu na chorobę podstawową, stosowane leczenie lub oba), chorobami nerek, niedokrwistością lub hemoglobinopatią, schorzeniami neurologicznymi lub neurorozwojowymi, chorobliwą otyłością (wskaźnik masy ciała [BMI] 40 i więcej) oraz dzieci i nastolatki (w wieku od 6 m.ż. do 18 lat) leczone przez dłuższy czas kwasem acetylosalicylowym, ze względu na potencjalne związane z grypą zwiększenie ryzyka rozwoju zespołu Reye'a,
  - osoby w każdym wieku, które są mieszkańcami domów opieki i innych placówek opieki długoterminowej,
  - osoby w wieku  $\geq 65$  lat,
  - ludność rdzenną,
- osoby stanowiące źródło zakażenia dla osób o wysokim ryzyku ich rozwoju:
  - pracowników opieki zdrowotnej i opiekunów w zakładach i społecznościach, które dzięki swoim działaniom są w kontakcie z osobami z wysokim ryzykiem powikłań grypy,
  - osoby (dorośli i dzieci) w kontakcie domowym z osobami z wysokim ryzykiem powikłań grypy (niezależnie od tego, czy osoby o wysokim ryzyku były szczepione),
  - osoby sprawujące regularną opiekę nad dziećmi w wieku  $\geq 59$  miesięcy, czy to w domu, czy poza nim,

- osoby świadczące usługi w zamkniętych lub względnie zamkniętych środowiskach osobom o wysokim ryzyku (np. załoga na statku),
- inne:
  - osoby zapewniające podstawowe usługi społeczne,
  - osoby mające bezpośredni kontakt podczas uboju ze zwierzętami zakażonymi ptasią grypą (Vaudry 2018).

Wśród dzieci w wieku 6-23 miesięcy zaleca się stosowanie czterowalentnej szczepionki inaktywowanej, natomiast jeśli nie jest ona dostępna szczepionek trójwalentnych inaktywowanych, zawierających bądź nie adiuwanty. W grupie wiekowej 2-17 lat, u osób bez przeciwwskazań, zaleca się stosowanie dowolnego preparatu spośród szczepionek czterowalentnych żywych atenuowanych, czterowalentnych inaktywowanych lub jeśli preparaty czterowalentne nie są dostępne trójwalentnych inaktywowanych, z zaznaczeniem, że obecnie dowody naukowe nie pozwalają na wydanie rekomendacji odnoszącej się do preferencyjnego stosowania szczepionki czterowalentnej żywej atenuowanej (Vaudry 2018). W poniższej tabeli zebrano rekomendacje NACI odnoszące się do preparatów dostępnych do stosowania u dzieci.

Tabela 11. Rekomendacje NACI odnoszące się do preparatów dostępnych do stosowania u dzieci (Vaudry 2018).

Grupa wiekowa	TIV bez adiuwantu	TIV z adiuwantem	QIV bez adiuwantu	QLAIV
6-23 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fluviral1 0,5 ml</li> <li>● Agriflu1 0,5 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Flud Pediatric 0,25 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Flulaval® Tetra<sup>1</sup> 0,5 ml</li> <li>● Fluzone Quadrivalent<sup>1</sup> 0,5 ml</li> </ul>	-
2-8 lat	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fluviral1 0,5 ml</li> <li>● Agriflu1 0,5 ml</li> <li>● Influvac2 0,5 ml</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Flulaval® Tetra<sup>1</sup> 0,5 ml</li> <li>● Fluzone Quadrivalent<sup>1</sup> 0,5 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● FluMist® Quadrivalent 0,2 ml (0,1 ml podawane do każdego z nozdrzy)</li> </ul>
9-17 lat	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fluviral1 0,5 ml</li> <li>● Agriflu1 0,5 ml</li> <li>● Influvac2 0,5 ml</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Flulaval® Tetra<sup>1</sup> 0,5 ml</li> <li>● Fluzone Quadrivalent<sup>1</sup> 0,5 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● FluMist® Quadrivalent 0,2 ml (0,1 ml podawane do każdego z nozdrzy)</li> </ul>

1 u dzieci ≥ 6 m.ż.;

2 u dzieci ≥ 3 r.ż.;

#### 2.8.1.3.4 Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)

Zgodnie z wytycznymi *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* oraz zapisami zawartymi w corocznym programie szczepień w sezonie grypowym 2018-2019 szczepienie jest rekomendowane dla:

- dzieci w wieku 2-9 lat (do dnia 31 sierpnia 2018 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



- dzieci w wieku szklonym uczęszczających do szkół podstawowych,
- osób > 6 m.ż. do < 65 r.ż. z grup ryzyka: z przewlekłą (długotrwałą) chorobą układu oddechowego, tj. ciężka astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) lub zapalenie oskrzeli; przewlekłą chorobą serca, tj. niewydolność serca; przewlekłą chorobą nerek stopnia III, IV lub V, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą neurologiczną, tj. choroba Parkinsona lub chorobą neuronów ruchowych lub niepełnosprawnością intelektualną, cukrzycą, dysfunkcją śledziony lub asplenią, osłabionym układem odpornościowym z powodu chorób (tj. HIV / AIDS) lub leczenia (tj. leczenie przeciwnowotworowe), chorobliwie otyłych (BMI  $\geq$  40),
- kobiet w ciąży,
- osób  $\geq$  65 r.ż.,
- osób przebywających w domach opieki długoterminowej,
- opiekunów,
- pracowników służby zdrowia (GB 2018).

Eksperti JCVI zalecają, aby wszystkim dzieciom bez przeciwwskazań do szczepienia podawać jako szczepionkę z wyboru czterowalentną szczepionkę żywą atenuowaną (QLAIV). Eksperti zwracają uwagę, iż od momentu wprowadzenia szczepionki LAIV do programu szczepień skuteczność szczepienia (laboratoryjnie potwierdzone przypadki grypy) jest dobra – przykładowo w sezonie grypowym 2016/17 wyniosła ona 65,8%, co mieści się w zakresie wartości spodziewanych dla tych szczepionek. Z uwagi na pozytywny efekt, jaki wywierają szczepienia wśród dzieci na całą populację (zwiększenie odporności populacyjnej) eksperci JCVI rekomendują podjęcie działań mających na celu zwiększenie wszczepialności w tej grupie wiekowej. Dodatkowo, jak podkreślają eksperci, dobra skuteczność u dzieci występuje już po podaniu jednej dawki szczepienia. Donosowa forma szczepienia sprawia, że szczepionki LAIV są powszechnie akceptowane przez dzieci, rodziców i opiekunów, a ze względu na replikację wirusa w drogach oddechowych naśladującą naturalną drogę zakażenia może ona wywoływać wyższy poziom odpowiedzi immunologicznej niż szczepionki inaktywowane (GB 2018).

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez *National Health Services* w Wielkiej Brytanii w sezonie grypowym 2018-2019 dostępne są szczepionki QLAIV oraz QIV. W poniższej tabeli podsumowano szczepionki rekomendowane w poszczególnych grupach wiekowych.

Tabela 12. Szczepienia rekomendowane w poszczególnych grupach wiekowych w Wielkiej Brytanii (GB 2018, NHS 2018).

Wiek dzieci	Czy dziecko należy do grupy ryzyka? <sup>1</sup>	Czy istnieją medyczne przeciwwskazania do szczepienia LAIV?	QLAIV	QIV
6 m.ż. – 2 lat	TAK	nd.	- <sup>2</sup>	+
	NIE	nd.	- <sup>2</sup>	-
2-3 lat	TAK	TAK	-	+
		NIE	+	-
	NIE	nd.	+	-
4-9 lat	TAK	TAK	-	+
		NIE	+	-
	NIE	nd.	+	-
10-18 lat	TAK	TAK	-	+
		NIE	+	-
	NIE	nd.	-	-

1 dzieci przewlekle chore, w tym z astmą i innymi chorobami dróg oddechowych, wątroby, nerek, schorzeniami neurologicznymi, w tym trudnościami w uczeniu się, nawet jeśli są prawidłowo leczone;

2 brak rekomendacji wynika z braku rejestracji szczepionek LAIV w tej grupie wiekowej (GB 2018).

### 2.8.1.4 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają szczepienie przeciwko grypie w populacji osób bez przeciwwskazań, począwszy od 6 m.ż. (Grohskopf 2018, Makowiec-Dyrda 2016, Maldonado 2018, Vaudry 2018, GB 2018, NHS 2018).

Eksperti zwracają ponadto uwagę, że w przypadku ograniczonych zasobów/ograniczonego dostępu do szczepienia należy w pierwszej kolejności szczepić dzieci w wieku od 6 m.ż do 60 m.ż. (Grohskopf 2018, Makowiec-Dyrda 2016, Vaudry 2018) oraz dzieci  $\geq$  6 m.ż. ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko powikłań pogrypowych (Maldonado 2018).

W wytycznych amerykańskich wskazano, że u dzieci  $\geq$  6 m.ż. do 35 m.ż. można zastosować zatwierdzone przez FDA szczepionki QIV, a u dzieci  $\geq$  2 lat szczepionkę QLAIV (Grohskopf 2018, Maldonado 2018). Z kolei eksperci kanadyjscy wskazują, że u dzieci w wieku 6-23 m.ż. można zastosować szczepionkę QIV lub TIV zawierającą bądź nie adiuwanty, natomiast u dzieci 2-17 lat preparaty spośród szczepionek QLAIV, QIV i TIV (Vaudry 2018). Eksperti brytyjscy rekomendują stosowanie szczepionek

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

QLIAV u wszystkich dzieci, w tym z grup zwiększonego ryzyka, o ile nie stwierdzono u nich przeciwskażeń do szczepienia szczepionkami LAIV (*GB 2018, NHS 2018*).

Wytyczne	Kraj	Data opracowania	Szczepienie zalecane u:	Szczepionki rekomendowane u dzieci
<i>Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (Makowiec-Dyrda 2016)</i>	Polska	2016	<p>Szczepienia są zalecane ze wskazań medycznych u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z chorobami przewlekłymi,</li> <li>• u osób, które ze względu na wiek bądź inne względy medyczne narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy: osób powyżej 50. roku życia, <b>dzieci od 6. do 60. miesiąca życia</b> (do ukończenia 5 lat), dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia przewlekłe leczonych kwasem acetylosalicylowym (z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a), osób z chorobami przewlekłymi: układu oddechowego (w tym z astmą), układu krążenia (z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego), układu moczowego, przewodu pokarmowego, układu nerwowego, układu krwiotwórczego, zaburzeniami metabolicznymi (w tym cukrzycą), osób ze zmniejszoną odpornością (leczone immunosupresyjnie lub zakażone HIV), z chorobami nowotworowymi, u kobiet, które są lub będą w ciąży w czasie sezonu epidemicznego grypy.</li> </ul> <p>Szczepienia są zalecane ze wskazań epidemiologicznych u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pracowników służby zdrowia: lekarzy, pielęgniarek i pozostałego personelu zakładów opieki zdrowotnej,</li> <li>• pracowników pomocy społecznej, pracowników domów spokojnej starości i innych placówek sprawujących opiekę nad pensjonariuszami zarówno w zakładach opieki stacjonarnej, jak i w domach,</li> <li>• osób, których praca wymaga wielu kontaktów z ludźmi, np. handlowcy, nauczyciele, opiekunki w przedszkolach i żłobkach,</li> <li>• osób sprawujących opiekę nad małymi dziećmi (szczególnie opiekujący się dziećmi do 6. miesiąca życia) oraz osobami starszymi lub chorymi przewlekłe,</li> </ul>	brak szczegółowych zaleceń

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

Wytyczne	Kraj	Data opracowania	Szczepienie zalecane u:	Szczepionki rekomendowane u dzieci
Advisory Committee on Immunization Practices (Grohskopf 2018)	Stany Zjednoczone	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>osób mieszkających wspólnie z chorującymi na choroby zwiększające ryzyko ciężkich powikłań grypy lub opiekujące się takimi chorymi</li> </ul> <p>Należy szczepić wszystkie <b>osoby ≥ 6 m.ż.</b>, które nie mają przeciwskażeń do szczepienia.</p> <p>Jeśli zasoby są ograniczone, w pierwszej kolejności należy szczepić (jeśli brak przeciwskażeń):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>dzieci w wieku 6-59 m.ż.</b>,</li> <li>osoby ≥ 50 r.ż.,</li> <li>dzieci i dorośli z przewlekłymi chorobami płuc (w tym astmą) lub chorobami sercowo-naczyniowymi (z wyjątkiem izolowanego nadciśnienia tętniczego), chorobami nerek, wątroby, schorzeniami neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi (w tym cukrzycą), osoby z immunosupresją (w tym wynikającą ze stosowanego leczenia lub zakażenia HIV),</li> <li>kobiety będące w ciąży lub planujące ciążę w czasie sezonu epidemicznego,</li> <li>dzieci i młodzież (w wieku od 6 m.ż. do 18 lat) poddawane długoterminowemu leczeniu aspiryną, które mogą być narażone na wystąpienie zespołu Reya po przebyciu zakażenia grypą,</li> <li>osoby przebywające w domach opieki lub ośrodkach opieki długoterminowej,</li> <li>Indian amerykańskich i rdzenną ludność Alaski,</li> <li>osoby z BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>.</li> </ul> <p>Należy także podjąć działania zmierzające do zaszczepienia personelu medycznego oraz studentów kierunków medycznych, osób mających kontakt domowy (w tym dzieci) lub sprawujących opiekę nad dziećmi ≤ 59 m.ż. i osobami dorosłymi ≥ 50 lat (a zwłaszcza dziećmi poniżej 6 m.ż.), a także osób mających kontakt domowy (w tym dzieci) lub sprawujących opiekę nad osobami z uwarunkowaniami medycznymi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>u dzieci ≥ 6 m.ż. do 35 m.ż.:</b> szczepionki QIV (Fluarix Quadrivalent, FluLaval Quadrivalent, Fluzone Quadrivalent)</li> <li><b>u dzieci ≥ 2 lat:</b> szczepionka QLAIV (FluMist Quadrivalent)</li> </ul>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

Wytyczne	Kraj	Data opracowania	Szczepienie zalecane u:	Szczepionki rekomendowane u dzieci
			mi, które pozwalają zaliczyć je do grup wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych.	
<i>American Academy of Pediatrics (Maldonado 2018)</i>	Stany Zjednoczone	2018	<p>Szczepieniem przeciwko grypie należy objąć wszystkie <b>osoby ≥ 6 m.ż.</b> (w tym dzieci i młodzież).</p> <p>Szczepieniami powinny zostać objęte szczególnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dzieci, włączając niemowlęta urodzone przed terminem, w wieku ≥6 m.ż.</b> (w oparciu o wiek chronologiczny) ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko powikłań pogrypowych np. dzieci z przewlekłymi schorzeniami medycznymi tj. astmą, chorobami metabolicznymi (np. cukrzycą), hemoglobinopatiami (np. anemią sierpowatą), hemodynamicznie istotną chorobą serca, zaburzenia odporności lub poddane leczeniu immunosupresyjnemu, zaburzeniami pracy nerek lub wątroby lub zaburzeniami neurorozwojowymi,</li> <li>• osoby sprawujące opiekę nad dziećmi ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko zachorowania na grypę i dziećmi w wieku poniżej 5 lat, zwłaszcza niemowlętami poniżej 6 m.ż.,</li> <li>• dzieci i młodzież (6 m.ż. – 18 r.ż.) wymagające długoterminowego podawania aspiryny lub leków zawierających salicylany z uwagi na ryzyko wystąpienie zespołu Reya po przebyciu zakażenia grypą,</li> <li>• dzieci Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski,</li> <li>• wszyscy pracownicy ochrony zdrowia,</li> <li>• wszystkie osoby zajmujące się dziećmi,</li> <li>• wszystkie kobiety w ciąży, planujące ciążę, w okresie poporodowym lub karmiące piersią w czasie sezonu grypowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>u dzieci ≥ 6 m.ż. do 35 m.ż.:</b> szczepionki QIV (Fluarix Quadrivalent, FluLaval Quadrivalent, Fluzone Quadrivalent)</li> <li>• <b>u dzieci ≥ 2 lat:</b> szczepionka QLAIIV (FluMist Quadrivalent)</li> </ul>
<i>National Advisory Committee on Immunization (Vaudry 2018)</i>	Kanada	2018	<p>Szczepieniem przeciwko grypie należy objąć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osoby z grup ryzyka wystąpienia powikłań lub hospitali-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>u dzieci w wieku 6-23 m.ż.:</b> QIV lub TIV zawierających bądź nie adiuwanty</li> <li>• <b>u dzieci 2-17 lat:</b> QLAIIV, QIV, TIV</li> </ul>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

Wytyczne	Kraj	Data opracowania	Szczepienie zalecane u:	Szczepionki rekomendowane u dzieci
			<p>zacji związanych z grypą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wszystkie <b>dzieci w wieku 6- 59 miesięcy</b>,</li> <li>○ wszystkie kobiety w ciąży, dorosłych i dzieci z następującymi chronicznymi schorzeniami: zaburzeniami pracy serca lub płuc (w tym dysplazją oskrzelowo-płucną, mukowiscydozą i astmą), cukrzycą i innymi chorobami metabolicznymi, nowotworami, obniżoną odpornością (ze względu na chorobę podstawową, stosowane leczenie lub oba), chorobami nerek, niedokrwistością lub hemoglobinopatią, schorzeniami neurologicznymi lub neurorozwojowymi, chorobliwą otyłością (wskaźnik masy ciała [BMI] 40 i więcej) oraz dzieci i nastolatki (w wieku od 6 m.ż. do 18 lat) leczone przez dłuższy czas kwasem acetylosalicylowym, ze względu na potencjalne związane z grypą zwiększenie ryzyka rozwoju zespołu Reye'a,</li> <li>○ osoby w każdym wieku, które są mieszkańcami domów opieki i innych placówek opieki długoterminowej,</li> <li>○ osoby w wieku <math>\geq 65</math> lat,</li> <li>○ ludność rdzenną,</li> <li>● osoby stanowiące źródło zakażenia dla osób o wysokim ryzyku ich rozwoju: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pracowników opieki zdrowotnej i opiekunów w zakładach i społecznościach, które dzięki swoim działaniom są w kontakcie z osobami z wysokim ryzykiem powikłań grypy,</li> <li>○ osoby (dorośli i dzieci) w kontakcie domowym z osobami z wysokim ryzykiem powikłań grypy (niezależnie od tego, czy osoby o wysokim ryzyku były szczepione,</li> <li>○ osoby sprawujące regularną opiekę nad dziećmi w wieku <math>\geq 59</math> miesięcy, czy to w domu, czy poza nim,</li> <li>○ osoby świadczące usługi w zamkniętych lub</li> </ul> </li> </ul>	

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

Wytyczne	Kraj	Data opracowania	Szczepienie zalecane u:	Szczepionki rekomendowane u dzieci
			<p>względnie zamkniętych środowiskach osobom o wysokim ryzyku (np. załoga na statku),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ osoby zapewniające podstawowe usługi społeczne,</li> <li>○ osoby mające bezpośredni kontakt podczas uboju ze zwierzętami zakażonymi ptasią grypą.</li> </ul> </li> </ul>	
			<p>szczepienie jest rekomendowane dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci w wieku 2-9 lat (do dnia 31 sierpnia 2018 r.),</li> <li>• dzieci w wieku szklonym uczęszczających do szkół podstawowych,</li> <li>• osób &gt; 6 m.ż. do &lt; 65 r.ż. z grup ryzyka: z przewlekłą (długotrwałą) chorobą układu oddechowego, tj. ciężka astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) lub zapalenie oskrzeli; przewlekłą chorobą serca, tj. niewydolność serca; przewlekłą chorobą nerek stopnia III, IV lub V, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą neurologiczną, tj. choroba Parkinsona lub chorobą neuronów ruchowych lub niepełnosprawnością intelektualną, cukrzycą, dysfunkcją śledziony lub asplenią, osłabionym układem odpornościowym z powodu chorób (tj. HIV / AIDS) lub leczenia (tj. leczenie przeciwnowotworowe), chorobie otyłych (BMI ≥ 40),</li> <li>• kobiet w ciąży,</li> <li>• osób ≥ 65 r.ż.,</li> <li>• osób przebywających w domach opieki długoterminowej,</li> <li>• opiekunów,</li> <li>• pracowników służby zdrowia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dzieci w wieku 6 m.ż. – 2 lata:</b> QIV</li> <li>• <b>dzieci w wieku 2-3 lata:</b> QLAIV (z grup ryzyka), QIV (wyłącznie dzieci z grup ryzyka z przeciwwskazaniami do QLAIV)</li> <li>• <b>dzieci w wieku 4-9 lat:</b> QLAIV (z grup ryzyka oraz nie), QIV (wyłącznie dzieci z przeciwwskazaniami do QLAIV)</li> <li>• <b>dzieci w wieku 10-18 lat:</b> QLAIV (z grup ryzyka), QIV (wyłącznie dzieci z grup ryzyka z przeciwwskazaniami do QLAIV)</li> </ul>
Joint Committee on Vaccination and Immunisation	Wielka Brytania	2018		

Data ostatniego wyszukiwania: 13 luty 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



## 2.8.2 Leczenie grypy

W przypadku grypy przebiegającej w sposób niepowikłany wystarczające jest leczenie objawowe (Makowiec-Dyrda 2016). Zalecenia obejmują głównie konieczność odpoczynku i pozostania w domu oraz możliwość zastosowania leków stosowanych objawowo – przeciwbólowych, przeciwgorączkowych (nie zaleca się podawania kwasu acetylosalicylowego dzieciom przed 18 r.ż.), zmniejszających obrzęk błony śluzowej nosa i/lub przeciwkaszlowych czy izotonicznych lub hipertonicznych roztworów NaCl do nosa. Ponadto zaleca się obfite doustne nawadnianie, zapobiegające odwodnieniu i ułatwiające oddychanie i ewakuację wydzieliny z dróg oddechowych (Kuchar 2018, Makowiec-Dyrda 2016).

Stosowanie leków przeciwwirusowych wskazane jest u chorych starszych, obciążonych chorobami przewlekłymi i z osłabioną odpornością (Makowiec-Dyrda 2016). Leczenie to jest tym skuteczniejsze im wcześniej zostanie rozpoczęte – optymalnie w ciągu 48-72 godzin od pojawienia się pierwszych objawów choroby (Kuchar 2018, Makowiec-Dyrda 2016), a w grupach ryzyka i u ciężko chorych może być rozpoczynane bez laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia. Dostępne w Polsce leki przeciwwirusowe to inhibitory neuraminidazy (aktywne wobec wirusów A i B) – oseltamiwir i zanamiwir oraz inhibitory M2 (aktywne tylko wobec wirusów grypy A) – amantadyna i rymantadyna. Należy jednak zauważyć, że z uwagi na powszechną oporność wirusów grypy A krążących podczas ostatnich sezonów amantadyna i rymantadyna nie są zalecane (Kuchar 2018).

## 2.8.3 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

### 2.8.3.1 Zasady finansowania szczepień przeciwko grypie

W chwili obecnej spośród szczepionek przeciwko grypie zarejestrowanych do stosowania na terenie Unii Europejskiej (procedura scentralizowana) oraz w Polsce (w ramach procedury zdecentralizowanej, narodowej lub procedury wzajemnego uznania) są produkty lecznicze wymienione w tabeli poniżej:

Tabela 13. Szczepionki przeciw grypie dopuszczone do obrotu w Polsce.

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Rodzaj procedury	Ważność pozwolenia	Wskazanie rejestracyjne
QLAIV				
Fluenz Tetra®	AstraZeneca AB	CEN	nd.	Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od <u>24 miesięcy do poniżej 18 lat.</u>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Rodzaj procedury	Ważność pozwolenia	Wskazanie rejestracyjne
QIV				
Fluarix Tetra	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	MRP	2023-08-29	Fluarix Tetra jest zalecany do czynnego uodporniania osób dorosłych i <u>dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia</u> w celu zapobiegania zachorowaniu na grypę wywołaną przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce.
Influvac Tetra	Mylan IRE Healthcare Ltd	DCP	2022-09-14	Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Influvac Tetra jest wskazany dla osób dorosłych i <u>dzieci w wieku od 3 lat.</u>
VaxigripTetra	Sanofi Pasteur	DCP	2021-11-13	Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych i <u>dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia</u> w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce.
TIV <sup>1</sup>				
Influvac	Mylan Healthcare Sp. z o.o.	NAR	bezterminowe	Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Influvac jest wskazany dla osób dorosłych i <u>dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia.</u>
Prefleucel	Nanotherapeutics Bohumil S.r.o.	MRP	2020-10-07	Profilaktyka grypy u dorosłych i osób w podeszłym wieku.
CEN	procedura scentralizowana ustanowiona na mocy Rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 roku pozwala na dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu na terenie wszystkich krajów Unii Europejskiej oraz krajów EFTA – stronie umowy o EOG: Islandii, Norwegii i Lichtensteinie. Wniosek o dopuszczenie do obrotu rozpatrywany jest przez Europejską Agencję Leków (EMA), natomiast decyzję w tej sprawie wydaje Komisja Europejska na podstawie opinii naukowej Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP);			
DCP	procedura zdecentralizowana (z ang. <i>Decentralized Procedure</i> ) stosowana jest gdy wnioskowany produkt leczniczy nie został jeszcze dopuszczony w żadnym z państw członkowskich UE. W takim przypadku podmiot odpowiedzialny wskazuje państwo referencyjne, którego rolą będzie sporządzenie raportu oceniającego. Państwa zainteresowane wydają swoją decyzję na podstawie raportu oceniającego przygotowanego przez państwo referencyjne;			
MRP	procedura wzajemnego uznania (z ang. <i>Mutual Recognition Procedure</i> ) stosowana jest w przypadku gdy dany produkt leczniczy został już dopuszczony do obrotu w jednym z państw członkowskich UE (państwo referencyjne) i podmiot odpowiedzialny chce go zarejestrować w kolejnym państwie UE (państwo zainteresowane);			
NAR	procedura narodowa, w ramach której produkty lecznicze dopuszczane są do obrotu w oparciu o przepisy ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 z zm.) oraz w oparciu o rozporządzenia wykonawcze do tej ustawy;			
1	zgodnie z informacjami opublikowanymi na portalu <a href="https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/">https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/</a> w Polsce dopuszczone do obrotu były także produkty lecznicze Fluarix i Vaxigrip, jednak ich pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wygasły (odpowiednio 2018-11-19 i 2018-06-14).			

Zgodnie z informacjami opublikowanymi przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w sezonie grypowym 2018/2019 na rynku dostępne są następujące szczepionki przeciw grypie: szczepionki QIV – VaxigripTetra, Influvac Tetra oraz TIV – Influvac (*PZH 2018*), co jest zgodne z danymi sprzedażowymi przekazanymi przez Wnioskodawcę.

**Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)**

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

Organizację szczepień ochronnych w Polsce reguluje ustawa z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. Nr 234, poz. 1570), która określa: zasady przeprowadzania szczepień, zasady ich finansowania, rodzaje szczepień oraz zakres szczepień obowiązkowych (MZ 2008).

Obecnie ze środków publicznych w ramach budżetu państwa (NFZ i Ministerstwa Zdrowia) pełnym finansowaniem objęte są wyłącznie rekomendowane szczepienia obowiązkowe zdefiniowane w Programie Szczepień Ochronnych (PSO). Wytyczne zawarte w najnowszym PSO na rok 2019 klasyfikują szczepienie przeciwko grypie jako świadczenie zalecane ze wskazań klinicznych lub indywidualnych, niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia (PSO 2018).

Od 1 lipca 2018 r. w ramach załącznika A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych finansowaniem ze środków publicznych z poziomem odpłatności 50% objęty jest produkt leczniczy VaxigripTetra (szczepionka czterowalentna inaktywowana). Zakres wskazań objętych refundacją obejmuje czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce.

Zgodnie z treścią Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późniejszymi zmianami) wprowadzono możliwość tworzenia programów polityki zdrowotnej, czyli *„zespołu zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających osiągnięcie w określonym terminie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, opracowanych, wdrażanych, realizowanych i finansowanych przez ministra albo jednostkę samorządu terytorialnego.”*

Zgodnie ze wspomnianą ustawą *„Fundusz [Narodowy Fundusz Zdrowia] może przekazać środki na dofinansowanie programów polityki zdrowotnej realizowanych przez jednostkę samorządu terytorialnego w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych innych niż określone w wykazach świadczeń gwarantowanych określonych w przepisach wydanych na podstawie art. 31d, w kwocie nieprzekraczającej:*

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

1. 80% środków przewidzianych na realizację programu jednostki samorządu terytorialnego o liczbie mieszkańców nieprzekraczającej 5 tys.;
2. 40% środków przewidzianych na realizację programu jednostki samorządu terytorialnego innej niż wymieniona w pkt 1.”

Projekty programów polityki zdrowotnej podlegają opiniowaniu przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, a następnie wytworzony w toku oceny raport szczegółowy przekazywany jest Radzie Przejrzystości przygotowującej opinię w sprawie zasadności realizacji projektu programu polityki zdrowotnej. W oparciu o wyżej wymienione dokumenty przygotowywana jest opinia Prezesa Agencji, która jest następnie przekazywana do jednostki samorządu terytorialnego i zamieszczana na stronie internetowej AOTMiT w zakładce Biuletynu Informacji Publicznej (AOTMiT 2017).

Z uwagi na powyższe nabycie i podanie szczepionki przeciw grypie może odbywać się w następującym trybie:

- zakupienie przez pacjenta (z odpłatnością 50% w przypadku preparatu VaxigripTetra przez osoby w wieku > 65 r.ż. lub za pełną odpłatnością w przypadku innych preparatów oraz preparatu VaxigripTetra w pozostałych grupach pacjentów) szczepionki w aptece na receptę i podanie w przychodni POZ,
- nabycie i podanie szczepionki w przychodni POZ, z rozliczeniem szczepienia jako pełnopłatnego świadczenia („kosztu zakupu szczepionki”) w ramach realizacji umowy o udzielanie świadczeń w rodzaju POZ; koszt świadczenia może obejmować – poza ceną szczepionki – również koszty materiałów higienicznych, koszty transportu i przechowania szczepionki,
- realizowanie programu bezpłatnych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka w jednostkach samorządu terytorialnego (samorządowe programy profilaktyki grypy),
- inne (np. wykupienie partii szczepionek przez zakłady pracy, opłacony abonament w centrum medycznym lub instytucje publiczne w ramach szczepienia określonych grup zawodowych) (Ernst & Young 2013).

Tabela 14. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce (Ernst & Young 2013, MZ 2008).

Typ świadczenia	Osoby ubezpieczone	Osoby nieubezpieczone
Badanie kwalifikacyjne	Narodowy Fundusz Zdrowia	Indywidualnie

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

Typ świadczenia	Osoby ubezpieczone	Osoby nieubezpieczone
Podanie szczepionki	Narodowy Fundusz Zdrowia	Indywidualnie
Zakup szczepionki	Preparat VaxigripTetra u osób > 65 r.ż. lub: nabycie szczepionki z odpłatnością 50% Inne preparaty lub preparat VaxigripTetra w pozostałych grupach pacjentów: indywidualnie lub inne źródło finansowania (samorządy terytorialne, ubezpieczenia prywatne, pracodawcy)	Indywidualnie lub inne źródło finansowania (samorządy terytorialne, ubezpieczenia prywatne, pracodawcy)

### 2.8.3.2 Zasady finansowania leków przeciw grypie

Dostępne w Polsce leki przeciwwirusowe to inhibitory neuraminidazy (aktywne wobec wirusów A i B) – oseltamiwir i zanamiwir oraz inhibitory M2 (aktywne tylko wobec wirusów grypy A) – amantadyna i rymantadyna. Żaden z preparatów zawierających wymienione substancje czynne nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu (MZ 27/02/2019).

## 2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Obecnie wytyczne praktyki klinicznej zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań, począwszy od 6 m.ż. (Grohskopf 2018, Makowiec-Dyrda 2016, Maldonado 2018, Vaudry 2018, GB 2018, NHS 2018). Decyzja o zaleceniu szczepienia u wszystkich dzieci powodowana jest udowodnioną wysoką zachorowalnością na grypę u dzieci oraz osób pozostających z nimi w kontakcie (Lafond 2013). Dodatkowym argumentem za przeprowadzeniem szczepień jest związana z zachorowaniem dziecka absencja szkolna i utrata produktywności rodziców, zwiększająca koszty pośrednie zachorowania na grypę (Lafond 2013, Ernst & Young 2013). Potencjalne korzyści z immunizacji u dzieci obejmują również redukcję transmisji wirusa na osoby z ich otoczenia (uzyskanie odporności zbiorowiskowej, populacyjnej), w tym innych dzieci ze schorzeniami uniemożliwiającymi zaszczepienie oraz na osoby dorosłe, wśród których często znajdować się będą osoby starsze (np. dziadkowie) – uzyskanie odporności zbiorowiskowej (populacyjnej) (Lafond 2013).

W wytycznych amerykańskich *Advisory Committee on Immunization Practices* oraz *American Academy of Pediatrics* wskazano, że u dzieci  $\geq 2$  lat można stosować szczepionkę QLAIV (Grohskopf 2018, Maldonado 2018). Podobnie eksperci kanadyjscy *National Advisory Committee on Immunization* wskazują, że u dzieci 2-17 lat można wybierać preparaty spośród szczepionek QLAIV, QIV i TIV (Vaudry 2018). Brytyjski *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) jednoznacznie wskazuje na zastoso-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

wanie LAIV w grupie dzieci od 2 r.ż. jako preferowanej opcji postępowania (*GB 2018, GB 2018a, NHS 2018*).

Wyszczepialność na grypę w Polsce, ogółem oraz specyficznie w populacji pediatrycznej, jest niska. Zgodnie z danymi *European Centre for Disease Prevention and Control* w sezonie grypowym 2014-2015 wyszczepialność na grypę w Polsce w grupie wiekowej od  $\geq 6$  m.ż. do  $\leq 5$  r.ż. wyniosła 0,85%, natomiast wśród starszych dzieci (5-14 lat) 1,6% (*ECDC 2017*). Z kolei w latach 2016-2017 w grupie wiekowej od  $\geq 6$  m.ż. do 48 m.ż. – 0,6%, a w grupie 5-14 lat – 0,94% (*ECDC 2018*).

Szczepionki żywe atenuowane podaje się donosowo. Zastosowanie takiej drogi umożliwia zaszczepienie także tych osób, które z uwagi na obawę przed bólem związanym z iniekcją nie zdecydowałyby się na szczepienie (*Jang 2012*). Jest to szczególnie istotne w grupie dzieci, których rodzice często odczuwają obawy przed szczepieniami podawanymi podskórnie lub domięśniowo. Dodatkowo zastosowanie szczepionki LAIV i donosowa droga jej podania naśladuje niejako naturalną infekcję wirusem grypy i pozwala na przebycie wszystkich etapów odpowiedzi immunologicznej (*Jang 2012*).

Refundacja w polskich warunkach produktu Fluenz Tetra® w populacji dzieci w wieku 24 – 60 miesięcy, szczepionki żywej atenuowanej pozwalającej ma łatwą i bezbolesną aplikację może nie tylko zapewnić odporność indywidualną w tej grupie (postępowanie zalecane przez wytyczne kliniczne), ale również dzięki poprawie wyszczepialności wpłynąć na rozwój odporności zbiorowskiej w populacji.

### 3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Fluenz Tetra® może być zastosowany w celu zapobiegania grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat (*ChPL Fluenz Tetra® 2018*).

Produkt leczniczy Fluenz Tetra® nie może być zastosowany u osób z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (np. żelatynę) lub na gentamycynę (możliwe pozostałości śladowe). Z uwagi na sposób otrzymywania szczepionki QLAIV nie należy podawać osobom z ciężką reakcją alergiczną (anafilaksją) na jaja lub białka jaja kurzego (np. albuminę jaja kurzego) (*ChPL Fluenz Tetra® 2018*).

Szczepienie produktem leczniczym Fluenz Tetra® nie może być również przeprowadzone u dzieci i młodzieży 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 (*ChPL Fluenz Tetra® 2018*).

Nie należy również szczepić tym produktem dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat leczonych salicylanami, ze względu na związek zespołu Reye'a z salicylanami i infekcją grypy wywołaną wirusem typu dzikiego (*ChPL Fluenz Tetra® 2018*).

Produktu Fluenz Tetra® nie należy podawać dzieciom ani młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem, ponieważ podczas badań klinicznych nie badano stosowania produktu Fluenz Tetra® w tej grupie pacjentów. Podobnie, produktu leczniczego Fluenz Tetra® nie należy stosować u niemowląt i małych dzieci w wieku do 24 miesięcy ze względu na bezpieczeństwo stosowania — zwiększoną liczbę hospitalizacji oraz częstość występowania świszczącego oddechu w tej populacji (*ChPL Fluenz Tetra® 2018*).

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają szczepienie przeciwko grypie w populacji osób bez przeciwskażeń, począwszy od 6 m.ż. (*Grohskopf 2018, Makowiec-Dyrda 2016, Maldonado 2018, Vaudry 2018*). Należy jednak zauważyć, że w wytycznych amerykańskich wskazano, że u dzieci  $\geq 6$  m.ż. do 35 m.ż.

można zastosować zatwierdzone przez FDA szczepionki QIV, a u dzieci  $\geq 2$  lat szczepionkę QLAIV (Grohskopf 2018, Maldonado 2018). Z kolei eksperci kanadyjscy wskazują, że u dzieci w wieku 6-23 m.ż. można zastosować szczepionkę QIV lub TIV zawierającą bądź nie adiuwanty, natomiast u dzieci 2-17 lat preparaty spośród szczepionek QLAIV, QIV i TIV (Vaudry 2018). Brytyjski *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) jednoznacznie wskazuje na zastosowanie LAIV w grupie dzieci od 2 r.ż. jako preferowanej opcji postępowania ze względu na wysoką skuteczność kliniczną u dzieci, zwłaszcza po podaniu tylko jednej dawki, potencjalną możliwość zapewnienia oporności krzyżowej wobec innych krążących szczepów wirusa, większą akceptowalność podania donosowego przez dzieci oraz ich rodziców lub opiekunów oraz dłużej utrzymującą się odpowiedź immunologiczną ze względu na odtwarzanie naturalnej drogi zakażenia co indukuje skuteczniej pamięć układu odpornościowego w porównaniu do szczepionek inaktywowanych (GB 2018, GB 2018a).

Dodatkowo, zgodnie z rekomendacjami ECDC obciążenie chorobą wśród starszych dzieci jest niższe, a więc celowe wydaje się być zastosowanie profilaktyki przeciw grypie zwłaszcza w młodszych grupach wiekowych (ECDC 2012).

Zgodnie z zapisami refundacyjnymi proponowanymi przez Podmiot Odpowiedzialny populację docelową dla produktu leczniczego Fluenz Tetra® stanowią będą dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, bez przeciwwskazań do wykonania szczepień przeciw grypie określonych w zapisach ChPL. Jest to populacja zdefiniowana na podstawie silnych zaleceń klinicznych do stosowania profilaktyki w postaci szczepień przeciw grypie, w której obserwuje się obecnie szczególnie niską wyszczepialność. Biorąc pod uwagę powyższe, finansowanie w tej podgrupie szczepionki pozwalającej na łatwą i bezbolesną aplikację może nie tylko zapewnić odporność indywidualną, ale również dzięki poprawie wyszczepialności wpłynąć na rozwój odporności zbiorowiskowej w populacji.





## 5 Opis ocenianej interwencji – Fluenz Tetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, żywa atenuowana, do nosa)

Szczepionka Fluenz Tetra® dostępna jest na rynku Unii Europejskiej, natomiast w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie sprzedawana jest pod nazwą handlową Flumist Qadivalent® (*PHE 2015*).

Produkt leczniczy Fluenz Tetra® jest szczepionką żywą, atenuowaną, czterowalentną (QLAIV) tzn. zawiera atenuowane wirusy grypy, które zostały pozbawione zjadliwości dla człowieka. Szczepionka ta jest zgodna z zaleceniami WHO (dla półkuli północnej) i decyzją UE dla sezonu 2018/2019 i zawiera w swych składzie reasortant wirusa grypy (żywy atenuowany, namnażany w zapłodnionych jajach kurzych pochodzących od zdrowych stad kurzych) następujących czterech szczepów grypy: dwóch szczepów A (H1N1 i H3N2) i dwóch szczepów B (po jednym z każdej linii) (*ChPL Fluenz Tetra® 2018*).

Proces wytwarzania produktu Fluenz Tetra jest identyczny jak proces wytwarzania produktu Fluenz. Szczepy wirusa grypy w produkcie leczniczym Fluenz Tetra® są przystosowane do warunków niskiej temperatury (z ang. *cold-adapted*), wrażliwe na temperaturę (z ang. *temperature-sensitive*) oraz *atenuowane* (z ang. *attenuated*). Dzięki temu replikują się one w nosogardzieli (*ChPL Fluenz Tetra® 2018*), a nie podlegają replikacji w dolnych drogach oddechowych (*WHO 2018*).

## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Fluenz Tetra® z dnia 20.09.2018 r. (*ChPL Fluenz Tetra® 2018*).

Tabela 15. Opis ocenianej interwencji – Fluenz Tetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, żywa atenuowana, do nosa).

Opis ocenianej interwencji – Fluenz Tetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, żywa atenuowana, do nosa)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
	Grupa farmakoterapeutyczna
	Kod ATC
	Dostępne preparaty

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

Opis ocenianej interwencji – Fluenz Tetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, żywa atenuowana, do nosa)

<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p>10 jednorazowych aplikatorów do nosa (po 0,2 ml)</p> <p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Od 1985 roku na świecie rozprzestrzeniają się dwie różne linie wirusa grypy typu B — Victoria oraz Yamagata. Produkt Fluenz Tetra® jest tetrawalentną szczepionką zawierającą antygeny przeciwko czterem szczepom wirusa grypy — szczepowi typu A/(H1N1), szczepowi typu A/(H3N2) oraz dwóm szczepom typu B (po jednym z każdej linii). Proces wytwarzania produktu Fluenz Tetra® jest identyczny jak proces wytwarzania produktu Fluenz. Szczepy wirusa grypy w produkcie Fluenz Tetra® są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) przystosowane do warunków niskiej temperatury (ang. <i>cold-adapted</i>, ca);</li> <li>(b) wrażliwe na temperaturę (ang. <i>temperature-sensitive</i>, ts) oraz</li> <li>(c) atenuowane (ang. <i>attenuated</i>, att).</li> </ul> <p>Dzięki temu replikują się one w nosogardzieli i wywołują zwiększenie odporności.</p>
<p>Wskazanie</p>	<p><b>Właściwości farmakokinetyczne:</b> nie dotyczy</p> <p>Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat. Produkt Fluenz Tetra® należy stosować w oparciu o oficjalne zalecenia.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p><b>Dzieci i młodzież od 24 miesięcy:</b> 0,2 ml (podawane po 0,1 ml do każdego nozdrza).</p> <p>Dzieciom, które nie były uprzednio szczepione przeciw grypie sezonowej, należy podać drugą dawkę w odstępie co najmniej 4 tygodni. Produktu leczniczego Fluenz Tetra® nie należy stosować u niemowląt i małych dzieci w wieku do 24 miesięcy ze względu na bezpieczeństwo stosowania — zwiększoną liczbę hospitalizacji oraz częstość występowania świszczącego oddechu w tej populacji.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Immunizację należy przeprowadzić poprzez podanie do nosa. Produktu leczniczego Fluenz Tetra® nie wolno podawać we wstrzyknięciu. Produkt leczniczy Fluenz Tetra® jest podawany jako dawka podzielona do obu nozdrzy. Natychmiast lub krótko po podaniu połowy dawki do jednego nozdrza podać drugą połowę dawki do drugiego nozdrza. Pacjent może oddychać normalnie, podczas podawania szczepionki — nie ma potrzeby aktywnego wdychania lub wciągania do nosa.</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

Opis ocenianej interwencji – Fluenz Tetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, żywa atenuowana, do nosa)

Przeciwwskazania

- 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.

Tak jak w przypadku większości szczepionek, zawsze należy zapewnić dostęp do odpowiedniego leczenia i opieki lekarskiej na wypadek konieczności opanowania reakcji anafilaktycznej lub poważnego działania niepożądanego związanego z nadwrażliwością po podaniu produktu Fluenz Tetra®.

Produktu Fluenz Tetra® nie należy podawać dzieciom ani młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem, ponieważ podczas badań klinicznych nie badano stosowania produktu Fluenz Tetra® w tej grupie pacjentów. Należy poinformować osoby przyjmujące szczepionkę, że produkt leczniczy Fluenz Tetra® jest szczepionką zawierającą atenuowane żywe wirusy i że istnieje możliwość przeniesienia wirusa na osoby z obniżoną odpornością. Osoby przyjmujące szczepionkę powinny, w miarę możliwości, unikać bliskiego kontaktu z osobami o znacznie obniżonej odporności (np. biorcami szpiku kostnego wymagającymi izolacji) przez 1–2 tygodnie po szczepieniu. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Fluenz szczytowa wykrywalność wirusa szczepionkowego występowała w 2–3 dniu po szczepieniu. W sytuacjach, w których styczność z osobami o znacznie obniżonej odporności jest nieunikniona, należy rozważyć potencjalne ryzyko przeniesienia wirusa ze szczepionki przeciw grypie wobec ryzyka zarażenia się i przeniesienia wirusa grypy typu dzikiego.

W żadnym wypadku nie wolno podawać produktu Fluenz Tetra® we wstrzyknięciu.

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa donosowego podawania produktu Fluenz Tetra® dzieciom z nieskorygowanymi wadami twarzoczaszkowymi.

Bd.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej 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

## 5.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Fluenz Tetra® nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 27/02/2019).

## 6 Rekomendacje agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

W wyniku przeszukiwania portalu internetowego Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie odnaleziono stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, dotyczących oceny szczepionek stosowanych przeciwko grypie, ocenianych na mocy art. 35 ust. 1 ust. ref. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Na stronach AOTMiT odnaleziono opinie Prezesa Agencji na temat programów polityki zdrowotnej ocenianych na mocy Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późniejszymi zmianami), które dotyczyły szczepienia przeciwko grypie – stanowiły one 6,4-18,8% wszystkich ocenianych projektów. Spośród nich programy profilaktyczne, w których uwzględniono populację pediatryczną stanowiły maksymalnie 1,1% wszystkich ocenianych projektów.

Tabela 16. Liczba opinii Prezesa Agencji na temat programów polityki zdrowotnej, w tym dotyczących szczepień przeciwko grypie.

Rok	Liczba opiniowanych programów ogółem	Liczba (%) opiniowanych programów dot. profilaktyki grypy	Liczba (%) opiniowanych programów dot. profilaktyki grypy w populacji pediatrycznej
2019*	29	3 (10,3%)	0 (0,0%)
2018	229	43 (18,8%)	1 (0,4%)
2017	352	60 (17,0%)	0 (0,0%)
2016	240	31 (12,9%)	0 (0,0%)
2015	212	25 (11,8%)	1 (0,5%)
2014	288	35 (12,2%)	2 (0,7%)
2013	294	29 (9,9%)	0 (0,0%)

Rok	Liczba opiniowanych programów ogółem	Liczba (%) opiniowanych programów dot. profilaktyki grypy	Liczba (%) opiniowanych programów dot. profilaktyki grypy w populacji pediatrycznej
2012	270	18 (6,7%)	0 (0,0%)
2011	187	12 (6,4%)	2 (1,1%)

\* data ostatniego wyszukiwania 11 marca 2019 r.

Należy przy tym zauważyć, że w programach tych dzieci były uwzględniane dodatkowo, obok innych grup wiekowych. W przypadku wszystkich rozpatrywanych ocen Prezes Agencji wydał opinię pozytywną lub pozytywną, z uwagami, które w głównej mierze dotyczyły aspektów formalnych opracowania projektu programu (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 17. Opinie Prezesa Agencji na temat projektów programów polityki zdrowotnej dotyczących szczepień przeciwko grypie uwzględniających populację pediatryczną.

Numer opinii/rok	Tytuł programu	Populacja	Opinia Prezesa	Uzasadnienie/uwagi
71/2018	„Walczymy z grypą w Gminie Siewierz”	dzieci od 6m.ż. do 3 r.ż., osoby dorosłe ≥ 65 r.ż.	pozytywna, z uwagami	Program może stanowić uzupełnienie obecnie dostępnych świadczeń gwarantowanych w zakresie zapobiegania zachorowaniom na grypę. W celu zapewnienia realizacji programu o możliwie najwyższej jakości proszę rozważyć uwzględnienie poniższych uwag. Zaproponowane w projekcie cele wymagają doprecyzowania zgodnie z zasadą SMART. Dobrze sformułowany cel powinien być: sprecyzowany, mierzalny, osiągalny, istotny i zaplanowany w czasie. Mierniki efektywności również należy przeformułować w taki sposób, by odpowiadały wszystkim celom programu. Interwencja obejmująca szczepienia przeciwko grypie jest rekomendowana przez wytyczne kliniczne. Ponadto w programie uwzględniono działania dotyczące edukacji zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy, co zalecają rekomendacje i eksperci kliniczni w przedmiotowym zakresie. Monitorowanie i ewaluacja wymagają uzupełnienia w zakresie oceny zgłaszalności do programu. Należy podkreślić, że wyniki monitorowania i ewaluacji będą stanowić istotną część raportu końcowego z realizacji programu polityki zdrowotnej, zatem zasadnym jest prawidłowe opracowanie tych elementów programu. Budżet należy uzupełnić w zakresie oszacowania kosztów ewaluacji i monitorowania programu.
50/2015	„Szczepienia ochronne przeciw grypie” gminy Sulmierzyce	populacja ogólna	pozytywna, z uwagami	Program dotyczy ważnego problemu zdrowotnego, a jego zakres jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych oraz Narodowym Programem Zdrowia na lata 2007-2015. W projekcie powinny zostać przedstawione kryteria kwalifikacji do udziału w szczepieniach ochronnych, nie odniesiono się do grup wiekowych. Programem powinny zostać objęte w pierwszej kolejności osoby z grup ryzyka, zwłaszcza, że przeznaczona kwota wystarczy na zaszczepienie 285 osób z 4557 mieszkańców gminy. Przewidziany czas szczepień powinien zostać skrócony do połowy listopada. W związku z tym, że jest to program jednoroczny, wnioskodawca warto odnieść się do kwestii jego kontynuacji, lub zapewnienia trwałości uzyskanego efektu populacyjnego. Projekt wymaga także uzupełnienia o podanie wyliczeń jakie działania, oprócz kosztu szczepionki, zostały uwzględnione w koszcie jednostkowym. Bardziej szczegółowo powinny zostać przedstawione mierniki efektywności programu, ocena jakości uzyskanych świadczeń, oraz informacje, które będą znajdować się w materiałach promocyjnych. W projekcie określono realizatora programu, co jest niezgodne z przepisami. Wybór realizatora powinien zostać dokonany na zasadach konkursu ofert/zapytania ofertowego.
35/3014	„Szczepienia ochronne przeciw grypie” Gmina Sulmierzyce	populacja ogólna	pozytywna, z uwagami	Opiniowany program został przygotowany zgodnie z zalecanym przez AOTM Schematem Programu Zdrowotnego. 1. Program prawidłowo definiuje ważny problem zdrowotny, wskazuje cel główny, przedstawia zasady organizacji programu, zawiera określony budżet oraz proponuje metodę monito-

Fluenz 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 opinii/rok	Tytuł programu	Populacja	Opinia Prezesa	Uzasadnienie/uwagi
				rowania i ewaluacji programu. 2. Pewne punkty programu zasługują na dalsze wyjaśnienia lub uzupełnienia. Są to przede wszystkim: (a) brak danych dotyczących wielkości populacji docelowej, (b) brak wyliczenia kosztów jednostkowych realizacji programu, (c) brak jednoznacznej metody monitorowania i ewaluacji jakości programu.
167/2014	„Profilaktyka grypy - szczepienia ochronne dla dzieci w okresie wczesnoszkolnym oraz seniorów 65+” miasta Jaworzno	dzieci w wieku 5-7 lat uczęszczające do placówki oświatowo-wychowawczej, osoby dorosłe ≥ 65 r.ż.	pozytywna	Projekt ten został przygotowany w oparciu o schemat programu zdrowotnego zaproponowanego przez AOTM. Problem zdrowotny został opisany krótko i precyzyjnie. Wnioskodawca odwołuje się nie tylko do grypy sezonowej, ale również do pandemicznej. W projekcie programu odniesiono się do lokalnej sytuacji epidemiologicznej grypy w gminie Jaworzno. Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie osób w podeszłym wieku wg wytycznych praktyki klinicznej, uważana jest za dowiedzioną, a korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem związanym z podawaniem szczepionki. W programie określono cel główny i cele szczegółowe. Uczestnikami programu mają być osoby przebywający w Zakładzie Pielęgnacyjno-Opiekuńczym lub Domu Pomocy Społecznej w Jaworznie w wieku 65+ oraz dzieci w przedziale wiekowym 5-7 lat uczęszczające do placówki oświatowo-wychowawczej (po wyrażeniu pisemnej zgody rodzica lub opiekuna prawnego na wykonanie szczepienia). Ze względu na ograniczoną liczbę szczepionek, o zakwalifikowaniu się do programu decyduje kolejność zgłoszenia, tzn. zgłoszenia się do podmiotu leczniczego realizującego program. Wnioskodawca określa koszt całkowity realizacji programu. Oszacował również koszty jednostkowe, oraz koszt akcji informacyjno-edukacyjnej.
55/2011	Profilaktyczne szczepienia przeciwko grypie dla dzieci” w ramach „Programu profilaktyki i promocji zdrowia dla miasta [...] na 2011 rok” realizowanym przez Miasto [...]	dzieci (uczniowie klas III i IV szkół podstawowych)	pozytywna	bd.
128/2011	„Szczepienia profilaktyczne osób po 65 r. życia, mieszkańców Domów Opieki Społecznej i dzieci z Domów Dziecka oraz	osoby dorosłe > 65 r.ż., mieszkańcy Domów Opieki Społecznej; dzieci z Domów Dziecka oraz Specjalnego	pozytywna	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

Numer opinii/rok	Tytuł programu	Populacja	Opinia Prezesa	Uzasadnienie/uwagi
	Specjalnego Ośrodka Szkolno – Wychowawczego w przeciwno grypie” realizowanym przez Starostwo Powiatowe w	Ośrodka Szkolno – Wychowawczego		

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

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

## 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących szczepionek czterowalentnych żywych atenuowanych lub czterowalentnych inaktywowanych przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii (wyszukiwaniem objęto dokumenty od 2012 r.):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Data ostatniego wyszukiwania: 11 marca 2019 r.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania szczepionek QLAIV, QIV i TIV odnaleziono na stronach: HAS, PBAC, PTAC. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Tabela 18. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących oceny zasadności finansowania szczepionek QLAIV, QIV i TIV.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Nazwa preparatu	Populacja	Rekomendacja
<b>QLAIV</b>					
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2015	Fluenz Tetra®	dzieci w wieku 2-18 lat	pozytywna
<b>QIV</b>					
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	2018	Fluarix Tetra	dzieci > 6 m.ż. do 3 r.ż.	pozytywna
		2018	Influvac Tetra	dzieci > 3 r.ż. i osoby dorosłe	pozytywna

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Nazwa preparatu	Populacja	Rekomendacja
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2016	Afluria® Quad	osoby dorosłe ≥ 18 r.ż.	pozytywna
		2015	Fluarix Tetra	dzieci > 3 r.ż. i osoby dorosłe	pozytywna
		2015	FluQuadri FluQuadri Junior	dzieci ≥ 3 r.ż., osoby dorosłe dzieci w wieku od 6 m.ż. do < 3 r.ż.	pozytywna
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2018	Fluarix Tetra	dzieci > 6 m.ż. do 3 r.ż.	pozytywna
		2018	Fluarix Tetra	dzieci > 3 r.ż. i osoby dorosłe	pozytywna
		2018	VaxigripTetra	dzieci > 6 m.ż. do 3 r.ż.	pozytywna
		2017	Influvac Tetra	osoby dorosłe ≥ 18 r.ż.	pozytywna
		2017	VaxigripTetra	dzieci > 3 r.ż.	pozytywna
		2015	Fluarix Tetra	dzieci > 3 r.ż.	pozytywna
<b>TIV</b>					
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	2018	Influvac	osoby ≥ 65 r.ż., osoby < 65 r.ż. z grup ryzyka; dzieci ≤ 4 r.ż. hospitalizowane z powodu chorób płucnych lub z takimi chorobami w wywiadzie; ludność rdzenna < 18 r.ż.	warunkowa
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2018	Fluad®	osoby > 65 r.ż.	pozytywna
		2018	Fluzone® High-Dose	osoby > 65 r.ż.	pozytywna
		2014	bd.	Aborygeni i ludność rdzenna zamieszkująca rejony Cieśniny Torresa	pozytywna
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2018	Vaxigrip	dzieci > 6 m.ż. i osoby dorosłe	pozytywna
		2017	Immugrip	dzieci > 6 m.ż. i osoby dorosłe	pozytywna
		2017	Influvac	prewencja grypy, a zwłaszcza w grupach szczególnego ryzyka; dorośli i dzieci > 6 m.ż.	pozytywna
		2015	Fluarix	dzieci > 6 m.ż. i osoby dorosłe	pozytywna
		2014	Agrippal	prewencja grypy, a zwłaszcza w grupach	pozytywna

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Nazwa preparatu	Populacja	Rekomendacja
				szczególnego ryzyka	
		2014	Influvac Enfant	dzieci 6-25 m.ż.	pozytywna
		2014	Optaflu	osoby dorosłe ≥ 18 r.ż., zwłaszcza z grup ryzyka	pozytywna
		2013	Agrippal	chorzy z przewlekłymi chorobami wątroby z/bez marskości	pozytywna
		2013	Fluarix	chorzy z przewlekłymi chorobami wątroby z/bez marskości	pozytywna
		2013	Immugrip	chorzy z przewlekłymi chorobami wątroby z/bez marskości	pozytywna
		2013	Immugrip	prewencja grypy, a zwłaszcza w grupach szczególnego ryzyka; dorośli i dzieci > 6 m.ż.	pozytywna
		2013	Influvac	chorzy z przewlekłymi chorobami wątroby z/bez marskości; kobiety w ciąży (niezależnie od trymestru); osoby otyłe z BMI ≥ 40 kg/m <sup>2</sup>	pozytywna
		2013	Intanza	osoby > 60 r.ż., zwłaszcza z grup ryzyka	pozytywna
		2013	Optaflu	osoby dorosłe ≥ 18 r.ż.	pozytywna
		2013	Vaxigrip	chorzy z przewlekłymi chorobami wątroby z/bez marskości;	pozytywna
		2012	Immugrip	kobiety w ciąży (niezależnie od trymestru); osoby otyłe z BMI ≥ 40 kg/m <sup>2</sup>	pozytywna
		2012	Influvac	kobiety w ciąży (niezależnie od trymestru); osoby otyłe z BMI ≥ 40 kg/m <sup>2</sup>	pozytywna
		2012	Fluenz	dzieci > 24 miesięcy do 18 r.ż.	pozytywna
		2012	Agrippal Previgrip	kobiety w ciąży (niezależnie od trymestru); osoby otyłe z BMI ≥ 40 kg/m <sup>2</sup>	pozytywna

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Nazwa preparatu	Populacja	Rekomendacja
		2012	Fluarix	kobiety w ciąży (niezależnie od trymestru); osoby otyłe z BMI $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup>	pozytywna
		2012	Fluarix	prewencja grypy, a zwłaszcza w grupach szczególnego ryzyka	pozytywna
		2012	Vaxigrip	kobiety w ciąży (niezależnie od trymestru); osoby otyłe z BMI $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup>	pozytywna

### Ocena szczepionek QLAIIV

Jedyna opublikowana rekomendacja odnosząca się do szczepionek czterowalentnych atenuowanych dotyczyła produktu leczniczego Fluenz Tetra® w populacji osób dzieci w wieku 2-18 lat i została wydana w 2015 r. przez *Haute Autorité de Santé*. W ocenie korzyści klinicznej (z fr. *Service médical rendu*, SMR) Komisja Przejrzystości (*Commission de la Transparence*) wskazywała, że faktyczna korzyść wynikająca ze stosowania produktu leczniczego Fluenz Tetra® jest znacząca. W trakcie oceny poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych (z fr. *Amélioration du service médical rendu*, ASMR) uznano, że stosowanie szczepionki nie przynosi dodatkowych korzyści w populacji docelowej w porównaniu z istniejącą praktyką kliniczną (poziom V wg. ASMR) (HAS 2015).

### Ocena szczepionek QIV

Francuska agencja HTA *Haute Autorité de Santé* w okresie od 2015 r. do 2018 r. kilkakrotnie oceniała produkt leczniczy Fluarix Tetra należący do grupy szczepionek czterowalentnych inaktywowanych przeciw grypie, każdorazowo wydając pozytywną rekomendację, z proponowanym poziomem refundacji 65% (HAS 2018, HAS 2018a, HAS 2018b, HAS 2018c, HAS 2015a). Podobnie, w przypadku produktów leczniczych VaxigripTetra (HAS 2018d, HAS 2018e, HAS 2017) oraz Influvac Tetra (HAS 2017a) każdorazowo wydano pozytywną rekomendację, z proponowanym poziomem refundacji 65%.

Eksperti australijskiej agencji *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w okresie od 2015 do 2016 r. ocenili łącznie 4 produkty lecznicze będące szczepionkami czterowalentnymi inaktywowanymi przeciw grypie, które zostały włączone do *National Immunisation Program– Designated Vaccines List*. Pierwszą zarekomendowaną w marcu 2016 r. szczepionką czterowalentną stanowił produkt leczniczy Fluarix® Tetra, który oceniano w porównaniu do szczepionki trójwalentnej (spełniono kryterium *non-*

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

*inferiority*), a rekomendację wydano w oparciu o analizę minimalizacji kosztów (*PBAC 2015*). Z kolei w lipcu 2015 r. agencja ta poddała ocenie kolejne 2 produkty lecznicze – FluQuadri i FluQuadri Junior, które porównywano odpowiednio z preparatem Fluarix® Tetra oraz zarejestrowanymi szczepionkami trójwalentnymi. Również w tym przypadku decyzję wydano w oparciu o wyniki analizy minimalizacji kosztów (*PBAC 2015a*). W sierpniu 2016 r. agencja PBAC w oparciu o opinię wydaną przez *Therapeutic Goods Administration* zmieniła status rekomendacji z odroczonej na pozytywną dla preparatu Afluria® Quad i zaaprobowała go do stosowania u osób dorosłych (*PBAC 2016*).

Na stronie *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* odnaleziono informację o refundacji produktów leczniczych Fluarix Tetra oraz Inluvac Tetra w ramach *Influenza Immunisation Programme*. Produkt leczniczy Fluarix Tetra finansowany jest w grupie wiekowej 6-35 m.ż., natomiast Inluvac Tetra w grupie wiekowej  $\geq 3$  r.ż., u osób które spełniają następujące kryteria:

- a) chorują na choroby sercowonaczyniowe (choroba niedokrwienna serca, zastoinowa niewydolność serca, choroba reumatyczna serca, wrodzona choroba serca, choroba naczyniowo-naczyniowa) lub
- b) choroby układu oddechowego (astmę pod warunkiem stosowania regularnego leczenia lub inną chorobą upośledzającą czynność płuc) lub
- c) z cukrzycą lub
- d) przewlekłą chorobą nerek lub
- e) z chorobą nowotworową (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego oraz raka kolczystokomórkowego skóry jeśli są nieinwazyjne) lub
- f) z innymi schorzeniami (chorobami autoimmunologicznymi lub immunosupresją lub niedoborami odporności lub HIV lub po przeszczepieniu lub chorobami/ zaburzeniami nerwowomięśniowymi i OUN lub hemoglobinopatiami lub leczonych długotrwale aspiryną lub z implantem ślimakowym lub zaburzeniami metabolizmu zagrożonymi poważną dekompensacją metaboliczną lub przed i po splenektomii lub z zespołem Downa) lub
- g) hospitalizowane z powodu chorób układu oddechowego lub u których w przeszłości występowały ciężkie choroby układu oddechowego lub
- h) które mieszkają w rejonie Seddon/Ward i wiejskim rejonie Wschodniego Marlborough (w ramach Nelson Marlborough District Health Board) oraz w rejonach Kaikoura i Hurunui (w ramach Canterbury District Health Board) lub
- i) zostali wysiedleni ze swoich domów w Edgecumbe i otaczającym rejonie.

Finansowaniem nie są objęte szczepienia u dzieci z astmą niewymagającą regularnej terapii profilaktycznej lub nadciśnieniem tętniczym i (lub) dyslipidemią bez objawów choroby (PTAC 2018).

### Ocena szczepionek TIV

Francuska agencja HTA *Haute Autorité de Santé* w okresie od 2012 do 2018 poddała ocenie 8 produktów leczniczych należących do szczepionek trójwalentnych inaktywowanych – Agrippal (HAS 2012, HAS 2013, HAS 2014), Fluarix (HAS 2012d, HAS 2012e, HAS 2013g, HAS 2015b), Immugrip (HAS 2012c, HAS 2013e, HAS 2013f, HAS 2017b), Influvac (HAS 2012b, HAS 2013c, HAS 2017c), Influvac Enfant (HAS 2014a), Optaflu (HAS 2013d, HAS 2014b), Previgrip (HAS 2012), Vaxigrip (HAS 2012a, HAS 2013a, HAS 2013b, HAS 2018). W większości przypadków, z wyjątkiem ocen dla produktu leczniczego Optaflu (HAS 2013d, HAS 2014a), ocena dotyczyła zasadności stosowania wymienionych produktów leczniczych w ramach programu szczepień – w każdym przypadku wydano pozytywną rekomendację refundacyjną, z proponowanym poziomem finansowania 65%. Oceny preparatu Optaflu (HAS 2013d, HAS 2014a), przygotowywanego w hodowlach komórek, dotyczyły włączenia go na listę preparatów stosowanych w leczeniu szpitalnym – produkt leczniczy uzyskał pozytywną opinię Komisji Przejrzystości.

Na stronach australijskiej agencji *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* odnaleziono pozytywne decyzje refundacyjne dla dwóch produktów leczniczych, Fludac® i Fluzone® High-Dose, które finansowane będą w ramach *National Immunisation Program* u osób  $\geq 65$  r.ż. (PBAC 2018, PBAC 2018a). Na stronach tej agencji zamieszczono również informację o podjęciu decyzji o włączeniu szczepionek trójwalentnych do stosowania u Aborygenów oraz ludności rdzennej zamieszkującej rejon Cieśniny Torresa w wieku od 6 m.ż. do 5 r.ż. w ramach *National Immunisation Program* (PBAC 2014).

Z kolei nowozelandzka agencja *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* odnaleziono informację o warunkowej refundacji produktu leczniczego Influvac w ramach *Influenza Immunisation Programme* w przypadku niedostępności produktów leczniczych Fluarix Tetra oraz Influvac Tetra. Szczepionka ta refundowana jest dla pacjentów  $\geq 65$  r.ż. oraz  $\leq 65$  r.ż. spełniających poniższe kryteria:

- a) chorują na choroby sercowonaczyniowe (choroba niedokrwienna serca, zastoinowa niewydolność serca, choroba reumatyczna serca, wrodzona choroba serca, choroba naczyniowo-naczyniowa) lub
- b) choroby układu oddechowego (astmę pod warunkiem stosowania regularnego leczenia lub inną chorobą upośledzającą czynność płuc) lub
- c) z cukrzycą lub



- d) przewlekłą chorobą nerek lub
- e) z chorobą nowotworową (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego oraz raka kolczystokomórkowego skóry jeśli są nieinwazyjne) lub
- f) z innymi schorzeniami (chorobami autoimmunologicznymi lub immunosupresją lub niedoborami odporności lub HIV lub po przeszczepieniu lub chorobami/ zaburzeniami nerwowomięśniowymi i OUN lub hemoglobinopatiami lub leczonych długotrwale aspiryną lub z implantem ślimakowym lub zaburzeniami metabolizmu zagrożonymi poważną dekompensacją metaboliczną lub przed i po splenektomii lub z zespołem Downa) lub
- g) kobiet w ciąży

oraz dzieci  $\leq 4$  r.ż. hospitalizowane z powodu chorób układu oddechowego lub u których w przeszłości występowały ciężkie choroby układu oddechowego oraz osób  $< 18$  r.ż., które mieszkają w rejonie Seddon/Ward i wiejskim rejonie Wschodniego Marlborough (w ramach Nelson Marlborough District Health Board) oraz w rejonach Kaikoura i Hurunui (w ramach Canterbury District Health Board) lub zostały wysiedlone ze swoich domów w Edgumbe i otaczającym rejonie.

Finansowaniem nie są objęte szczepienia u osób z astmą niewymagającą regularnej terapii profilaktycznej lub nadciśnieniem tętniczym i (lub) dyslipidemią bez objawów choroby (*PTAC 2018*).

## 7 Finansowanie szczepień przeciw grypie w wybranych państwach europejskich

W poniższej tabeli podsumowano sposób finansowania profilaktycznych szczepień przeciw grypie w wybranych państwach europejskich.

Tabela 19. Finansowanie szczepień przeciw grypie w wybranych państwach europejskich.

Kraj	Populacja objęta szczepieniami refundowanymi	Rodzaj oferowanych szczepionek
Wielka Brytania (GB 2018, GB 2018a)	dzieci w wieku 2-9 lat do dnia 31 sierpnia 2018 r.; dzieci w wieku szklonym uczęszczające do szkół podstawowych; osoby > 6 m.ż. do < 65 r.ż. z grup ryzyka; kobiety w ciąży; osoby ≥ 65 r.ż.; osoby przebywające w domach opieki długoterminowej; opiekunowie; pracownicy służby zdrowia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QLAIV (Fluenz Tetra®) – dzieci ≥ 2 r.ż. do 18 r.ż.</li> <li>• QIV – dzieci &gt; 6 m.ż. do ≤ 2 r.ż. z grup ryzyka oraz dzieci starsze w przypadku przeciwskażeń do LAIV;</li> <li>• aTIV (adjuvanted TIV) – osoby ≥ 65 r.ż.,</li> <li>• QIV – osoby ≥ 18 r.ż. do &lt; 65 r.ż. z grup ryzyka</li> </ul>
Francja (FR 2018)	refundacja 100%: osoby ≥ 65 r.ż.; osoby przewlekle chore; kobiety w ciąży; osoby otyłe (BMI ≥ 40 kg/m <sup>2</sup> ); osoby z kręgu rodzinnego niemowląt < 6 m.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIV (Influvac) – dzieci &gt; 6 m.ż. i osoby dorosłe z grup ryzyka;</li> <li>• QIV:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vaxigrip Tetra, Fluarix Tetra – dzieci &gt; 6 m.ż. i osoby dorosłe z grup ryzyka,</li> <li>○ Influvac Tetra – osoby dorosłe z grup ryzyka;</li> </ul> </li> </ul>
Chorwacja (CHR 2018)	refundacja 100%: osoby ≥ 65 r.ż.; osoby chore; pracownicy służby zdrowia	bd.
Estonia (EST 2018)	szczepienie nieobjęte refundacją, wymienione jako szczepienie zalecane	bd.
Grecja (GR 2018, GR 2018a)	Szczepienia uwzględnione w Programie Szczepień ochronnych; są rekomendowane zwłaszcza osobom ≥ 60 r.ż.; dzieciom ≥ 6 m.ż. i osobom dorosłym z ≥ 1 jednym czynnikiem ryzyka/chorobą przewlekłą: astmą lub inną przewlekłą chorobą płuc, chorobą serca z poważnymi zaburzeniami przepływu, niedoborami odporności (wrodzonymi lub wynikającymi z chorób lub stosowanego leczenia), po przeszczepieniu narządów, anemią sierpowatą, cukrzycą lub innymi przewlekłymi chorobami metabolicznymi, przewlekłymi chorobami nerek; osobom z chorobami nerwowo-mięśniowymi; kobietom w ciąży niezależnie od jej okresu; kobietom w okresie poporodowym; kobietom karmiącym; osobom z BMI > 40 kg/m <sup>2</sup> ; dzieciom długotrwale stosującym kwas salicylowy (np. z zespołem Kawasaki, reumatoidalnym zapaleniem stawów) w celu zapobiegania rozwojowi zespołu Reya po przebyłym zakażeniu grypą; osobom narażonym na bliski kontakt z dziećmi < 6 m.ż. lub sprawującym opiekę nad osobami z podwyższonym ryzykiem rozwoju powikłań pogrypowych; osobom przebywającym w dużych skupiskach ludzkich (szkołach, internatach, koszarach wojskowych lub innych instytucjach pożytku publicznego); pracownikom służby zdrowia	bd.
Litwa	Szczepienia finansowane ze środków publicznych dla: kobiet w	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

Kraj	Populacja objęta szczepieniami refundowanymi	Rodzaj oferowanych szczepionek
(LT 2016)	każdym okresie ciąży, osób z chorobami przewlekłymi niezależnie od wieku, osób zamieszkujących w domach opieki oraz ośrodkach opieki społecznej (w tym dzieci), pracownicy służby zdrowia (w tym dentyści), osoby powyżej 65 r.ż.	
Portugalia (PT 2018, PT 2018a, PT 2018b)	<p>Szczepienie jest finansowane w 100% ze środków publicznych dla: osób <math>\geq 65</math> r.ż.; osobom <math>\geq 6</math> m.ż. zamieszkujących w domach opieki/hospitalizowanym/korzystającym z pomocy społecznej/strażnikom więziennym i więźniom; osobom <math>\geq 6</math> m.ż. z niektórymi chorobami przewlekłymi (cukrzycą, dializowanym, z zespołem Downa, oczekującym lub po przeszczepieniu szpiku kostnego lub organów, poddawanym chemioterapii, z marskością wątroby, poddawanemu leczeniu zastępczemu z powodu wrodzonego niedoboru <math>\alpha_1</math>-antytrypsyny, chorobami śródmiąższowymi płuc, przewlekłymi zaburzeniami czynności układu oddechowego, zaburzeniami wydzielania lub zwiększonym ryzykiem aspiracji, POChP); pracownikom osoby zdrowia, strażakom.</p> <p>Szczepienie jest finansowane w 37% (koszt zakupu szczepionki trójwalentnej wydawanej na receptę) osobom niekwalifikującym się do refundacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIV (Istivac, Influvac) – dzieci od <math>\geq 6</math> m.ż.-do <math>&lt; 35</math> m.ż.</li> <li>• QIV (VaxigripTetra) – dzieci od <math>\geq 6</math> m.ż do <math>\geq 17</math> r.ż.</li> </ul>
Słowacja (SŁ 2011)	<p>Szczepienie jest obowiązkowe dla: osób przebywających w zakładach opieki; osób przebywających w miejscach o zwiększonym narażeniu na wystąpienie ptasiej grypy (wg decyzji regionalnych autorytetów medycznych)</p> <p>Szczepienie jest zalecane: dla dzieci od 6 m.ż. do 12 r.ż.; osoby starsze <math>\geq 59</math> lat; niezależnie od wieku w przypadku ciężkich przewlekłych chorób układu oddechowego, układu krążenia, nerek, chorób metabolicznych i zaburzeń immunologicznych; żołnierzom zawodowym i rezerwowym, pracownikom służby zdrowia</p>	bd.

We wszystkich analizowanych państwach europejskich funkcjonują programy szczepienia przeciwko grypie. W większości państw programy te są finansowane ze środków publicznych tj. w całości lub w części pokrywany jest koszt zakupu szczepionki, a szczepieniem objęte są osoby z różnie definiowanych grup ryzyka. Wśród analizowanych państw na szczególną uwagę zasługuje Wielka Brytania, gdzie refundacją objęte jest podanie szczepionki Fluenz Tetra® u dzieci  $\geq 2$  r.ż. do 18 r.ż. (o ile nie występują przeciwwskazania). Brytyjski *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) jednoznacznie wskazuje na zastosowanie LAIV w grupie dzieci od 2 r.ż. jako preferowanej opcji postępowania ze względu na (GB 2018, GB 2018a):

- wysoką skuteczność kliniczną u dzieci, zwłaszcza po podaniu tylko jednej dawki;
- potencjalną możliwość zapewnienia oporności krzyżowej wobec innych krążących szczepów wirusa;
- większą akceptowalność podania donosowego przez dzieci oraz ich rodziców lub opiekunów;

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

- dłużej utrzymującą się odpowiedź immunologiczną ze względu na odtwarzanie naturalnej drogi zakażenia co indukuje skuteczniejszą pamięć układu odpornościowego w porównaniu do szczepionek inaktywowanych.

Wyniki dotyczące efektywności wprowadzonego w Wielkiej Brytanii programu szczepienia przeciwko grypie publikowane są rokrocznie (*Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, PHE 2018, PHE 2019*). W przypadku danych dla sezonu 2015/2016 oraz 2016/2017 można odnotować zbliżoną efektywność obu typów szczepionek, odpowiednio 57,6% vs 77,8% (QLAIV vs IIV) w pierwszym z wymienionych sezonów, oraz 65,8% vs 43,2% w drugim – w tym przypadku obserwowano wyższą efektywność QLAIV w porównaniu do IIV, jednak nie przedstawiono informacji odnośnie istotności obserwowanych różnic (szczegółowe informacje zawarte w tabeli poniżej).

Tabela 20. Efektywność szczepionki QLAIV w poszczególnych sezonach grypowych na podstawie danych brytyjskich.

Sezon	Badanie	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Efektywność szczepionek, % (95% CI)
2014-2015	Pebody 2015	populacja ogólna	-	-	<b>Dopasowana<sup>1</sup>:</b> A lub B: 34,3 (17,8; 47,5) A ogółem: 29,9 (10,5; 45,1) A/H3: 29,3 (8,6; 45,3) B ogółem: 46,3 (13,9; 66,5)
		<18 lat	<b>Dopasowana<sup>1</sup>:</b> A ogółem: 31,2 (-29,5; 63,4) A/H3N2: 35,0 (-29,9; 67,5) B ogółem: 100 (17; 100)	<b>Dopasowana<sup>1</sup>:</b> A ogółem: -69,4 (-409; 43,7) A/H3N2: -73,2 (-456,9; 46,2) B ogółem: -123,7 (-1 343; 65,3)	-
		2-4 lat	<b>Dopasowana<sup>1</sup>:</b> A ogółem: 52,5 (-54,3; 85,4) A/H3N2: 65,7 (-50,1; 92,1) B ogółem: 100,0 (-112,8; 100,0)	-	-
2015-2016	Pebody 2016	populacja ogólna	-	-	<b>Dopasowana<sup>1</sup>:</b> A lub B: 52,4 (41,0; 61,6) A/H1N1: 54,5 (41,6; 64,5) B ogółem: 54,2 (33,1; 68,6)
		2-17 lat	<b>Dopasowana<sup>1</sup>:</b> Ogółem: 57,6 (25,1; 76,0) A/H1N1 pdm09: 41,5 (-8,5; 68,5) B ogółem: 81,4 (39,7; 94,3) <b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 44,6 (11,6; 65,3)	<b>Dopasowana<sup>1</sup>:</b> Ogółem: 77,8 (7,3; 94,7) A/H1N1 pdm09: 100 (13; 100) B ogółem: 56,3 (-121,6; 91,4) <b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 64,4 (-23,4; 89,8)	-

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

Sezon	Badanie	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Efektywność szczepionek, % (95% CI)
			A/H1N1 pdm09: 11,3 (-47,9; 46,8) B ogółem: 81 (46,9; 93,2)	A/H1N1 pdm09: 100 (13; 100) B ogółem:	
		populacja ogólna	-	-	<b>Dopasowana<sup>1</sup>:</b> A lub B: 39,8 (23,1; 52,8) A ogółem: 36,7 (18,3; 51,0) A/H3N2: 31,6 (10,3; 47,8) B ogółem: 54,5 (10,8; 76,8)
2016-2017	<i>Pebody 2017</i>	2-17 lat	<b>Dopasowana<sup>1</sup>:</b> 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) <b>Bez dopasowania:</b> 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)	<b>Dopasowana<sup>1</sup>:</b> 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. <b>Bez dopasowania:</b> 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.	-
2017-2018	<i>PHE 2018</i>	populacja ogólna	-	-	<b>Dopasowana<sup>1</sup>:</b> Ogółem: 15,0 (-6,3; 32,0) A/H1N1pdm09: 66,3 (33,4; 82,9) A/H3N2: -16,4 (-59,3; 14,9) B ogółem: 24,7 (1,1; 42,7)
		2-17 lat	<b>Dopasowana<sup>1</sup>:</b> Ogółem: 26,9 (-32,6; 59,7) A/H1N1pdm09: 90,3 (16,4; 98,9) A/H3N2: -75,5 (-289,6; 21,0)	-	-

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

Sezon	Badanie	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Efektywność szczepionek, % (95% CI)
B ogółem: 60,8 (8,2; 83,3)					
2018-2019 <sup>2</sup>	<i>PHE 2019</i>	2-17 lat	A/H1N1pdm09: 87 (bd.)	-	-

1 dopasowanie względem wieku, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych;

2 wstępne dane za pierwszą połowę sezonu.

FluENZ 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 pochodzące od 157 brytyjskich dzieci hospitalizowanych z powodu zachorowania na grypę posłużyły do oceny efektywności szczepionki w zakresie zapobieganiem hospitalizacjom związanym z zachorowaniem na grypę (szczegóły zawarto w tabeli poniżej). Zastosowanie szczepionki QLAIV związane było z dobrą ochroną przeciwko hospitalizacjom związanym z zachorowaniem na grypę, zarówno wywołaną wirusem A/H1N1pdm09 jak wirusem typu B.

Tabela 21. Efektywność szczepionki QLAIV związana z zapobieganiem hospitalizacjom związanym z zachorowaniem na grypę w poszczególnych sezonach grypowych na podstawie danych brytyjskich.

Sezon	Badanie	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI) <sup>1</sup>
2015-2016	Pebody 2017a	2-6 lat	ogółem: 54,5 (31,5; 68,4) A/H1N1pdm9: 48,3 (16,9; 67,8) B ogółem: 70,6 (33,2; 87,1)
		2-4 lat	ogółem: 49,6 (23,6; 66,7) A/H1N1pdm9: 46,7 (10,7; 68,2) B ogółem: 66,0 (17,9; 85,9)
		5-6 lat	ogółem: 69,6 (15,9; 86,4) A/H1N1pdm9: 55,6 (-45,2; 98,3) B ogółem: 84,9 (-30,1; 98,3)

1 wartości dopasowane ze względu na miesiąc podania oraz wiek dzieci w latach.

Z kolei w publikacji *Gallagher 2018* przedstawiono dane wyniku programu szczepień przeciwko grypie w Irlandii Północnej u dzieci z zastosowaniem szczepionki żywej dla siedmiu sezonów grypowych (2010/2011-2016/2017). Sezony 2010/2011-2012/2013 stanowiły okres referencyjny, przed wprowadzeniem programu; sezon 2013-2014 okres, w którym wdrożono pilotażowo program szczepień, a sezony 2014/2015-2016/2017 dodatkowy okres obserwacji. Efektywność szczepienia mierzono poprzez zmianę liczby godzin poświęconych na konsultacje lekarskie w ramach podstawowej opieki zdrowotnej lub w ramach nocnej i świątecznej opieki zdrowotnej (OOH, z ang. *primary care out of hours*) związanych z grypą i zachorowaniami grypopodobnymi (ILI, z ang. *influenza-like illness*), określanych odpowiednio jako częstość ILI i częstość OOH. Wyniki zaprezentowane przez autorów badania (podsumowane w tabeli poniżej) wskazują na zmniejszenie obciążenia chorobą zarówno wśród dzieci w wieku < 14 lat oraz w populacji ogólnej.



Tabela 22. Efektywność szczepionki na podstawie danych irlandzkich.

Populacja	Sezon	ILI	
		Skumulowana częstość ILI	RR (95% CI), p
<b>ILI</b>			
wszystkie grupy wiekowe	2010/2011-2012/2013	15,10	nd.
	2013-2014	8,25	0,55 (0,26; 1,15), 0,110
	2014/2015-2016/2017	9,19	0,61 (0,38; 0,98), 0,040
≥ 14 lat	2010/2011-2012/2013	10,22	nd.
	2013-2014	4,04	0,40 (0,14; 1,13), 0,085
	2014/2015-2016/2017	3,86	0,38 (0,19; 0,75), 0,006
> 14 lat	2010/2011-2012/2013	16,23	nd.
	2013-2014	9,21	0,57 (0,28; 1,15), 0,115
	2014/2015-2016/2017	10,41	0,64 (0,41; 1,01), 0,053
<b>OOH</b>			
wszystkie grupy wiekowe	2010/2011-2012/2013	10,01	nd.
	2013-2014	4,70	0,47 (0,17; 1,29), 0,141
	2014/2015-2016/2017	5,13	0,51 (0,27; 0,97), 0,041
≥ 14 lat	2010/2011-2012/2013	10,44	nd.
	2013-2014	4,48	0,43 (0,14; 1,29), 0,132
	2014/2015-2016/2017	4,11	0,39 (0,19; 0,83), 0,014
> 14 lat	2010/2011-2012/2013	9,91	nd.
	2013-2014	4,75	0,48 (0,18; 1,29), 0,144
	2014/2015-2016/2017	5,36	0,54 (0,29; 1,01), 0,053

## 8 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)* definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W chwili obecnej w Polsce stosowane są przede wszystkim szczepionki czterowalentne inaktywowane, obecne są nadal szczepionki trójwalentne inaktywowane. Zgodnie z informacjami opublikowanymi przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w sezonie grypowym 2018/2019 na rynku dostępne są następujące szczepionki przeciw grypie: szczepionki QIV – VaxigripTetra, Influvac Tetra oraz TIV – Influvac (*PZH 2018*), co jest zgodne z danymi sprzedażowymi przekazanymi przez Wnioskodawcę.

Należy jednak podkreślić, że wytyczne kliniczne wskazują, że szczepionki QIV powinny być stosowane w grupie dzieci  $\geq 6$  m.ż. (*Grohskopf 2018, Maldonado 2018, Vaudry 2018*), co jest zgodne z zakresem ich wskazań rejestracyjnych, natomiast szczepionki TIV nie są obecnie wymieniane w zaleceniach klinicznych jako podstawowa metoda szczepień, należy więc spodziewać się zmniejszenia ich udziału w rynku. Dodatkowo w populacji docelowej dla produktu Fluenz Tetra® (dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia) jako podstawowa metoda szczepienia zalecane są szczepionki QLAIV (*Grohskopf 2018, Maldonado 2018, Vaudry 2018, GB 2018, GB 2018a*), jednak na rynku polskim nie są one dostępne w obrocie (*PZH 2018*).

Szczepienia przeciw grypie zaliczane są do szczepień zalecanych, co oznacza, że finansowaniem ze środków publicznych objęte są tylko koszty wizyty lekarskiej (kwalifikacja do szczepienia) oraz wykonanie zabiegu szczepienia, natomiast koszt szczepionki pokrywany jest przez świadczeniobiorcę. Wyjątkiem jest podanie szczepionki czterowalentnej inaktywowanej VaxigripTetra, która jest objęta finansowaniem ze środków publicznych z poziomem odpłatności 50% objęty w ramach załącznika A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie

wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dla populacji osób powyżej 65 roku życia oraz szczepionek zakupionych przez jednostki samorządów terytorialnych w ramach prowadzonych przez nie programów polityki zdrowotnej.

Zgodnie z zapisami ChPL dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalenta, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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).

W związku z tym ocena kliniczna produktu Fluenz Tetra<sup>®</sup> powinna rozpocząć się od porównawczej oceny wpływu dodania czwartego szczepu wirusa na immunogenność **każdego zawartego w szczepionce szczepu** oraz bezpieczeństwa szczepionki – porównanie QLAIV versus TLAIV. Potwierdzenie porównywalnej immunogenności poszczególnych szczepów oraz bezpieczeństwa QLAIV pozwala na uwzględnienie w dalszej ocenie dowodów dla TLAIV dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych i ocenę żywej atenuowanej szczepionki w porównaniu do braku szczepienia oraz szczepionki inaktywowanej.

Biorąc pod uwagę powyższe jako komparatory dla QLAIV w polskich warunkach należy wskazać **brak szczepienia** (lub postępowanie z zastosowaniem **placebo** w badaniach klinicznych) oraz **czterowalentne szczepionki inaktywowane** (QIV, nieobjęte refundacją w populacji docelowej, komparator dodatkowy). Uwzględniając jednak specyfikę rejestracji i oceny klinicznej szczepionek jako komparatory dla szczepionki czterowalentnej żywej atenuowanej Fluenz Tetra<sup>®</sup> **w analizie klinicznej** należy liczbę komparatorów poszerzyć, by umożliwić pośrednie wnioskowanie na podstawie dowodów dla TLAIV i przyjąć:

- 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).

## 9 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*).

W analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych (*EMA 2016, EMA 2017, FDA 2007*).

Zgodnie z zapisami ChPL dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalenta, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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*).

Dodatkowo należy podkreślić, że wytyczne opracowane przez organy rejestracyjne szczegółowo definiują kryteria oceny immunogenności w przypadku szczepionek inaktywowanych u osób dorosłych, podczas gdy informacje dotyczące populacji dzieci, a także szczepionek żywych atenuowanych są nieliczne (*EMA 2016, EMA 2017, FDA 2007*). W wytycznych EMA zwrócono jedynie uwagę, że badania dotyczące skuteczności szczepionek LAIV powinny być prowadzone w określonych populacjach, wybranych z uwagi na wiek (przyczyną jest brak potwierdzonej korelacji pomiędzy parametrami oceniającymi immunogenność a poziomem ochrony przeciwko zachorowaniu na grypę) (*EMA 2017*). Badania włączone do oceny szczepionki Fluenz Tetra spełniają wymogi EMA w tym zakresie.

Zgodnie z zaleceniami EMA (*EMA 2016, EMA 2017*) i FDA (*FDA 2007*) ocenę immunogenności szczepionek przeprowadza się dla **każdego zawartego w szczepionce szczepu**. Należy uwzględnić badanie swoistych poziomów miana **przeciwciał przeciw hemaglutyninie** w teście hamowania hemaglutynacji (HAI, z ang. *Hemagglutination-Inhibition*) po podaniu szczepionek przeciw grypie, które nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogen-

ności szczepionki oraz **test seroneutralizacji**, oceniający funkcjonalne przeciwciała, zazwyczaj przeprowadzany jako ocena zdolności do hamowania namnażania wirusa grypy.

Ocena immunogenność szczepionek żywych atenuowanych w przypadku przeciwciał anty-HA obejmuje ocenę dla każdego ze szczepów wirusa:

- **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;
- **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 po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych u osób nie-seronegatywnych;
- **seroprotekcji** – wystąpienie miana przeciwciał  $\geq 32$ . 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 2000, Forrest 2008, He 2006, Treanor 1999*). Ponadto ocena seroprotekcji jest stosowana u dorosłych, natomiast u dzieci nie ma zastosowania, także w przypadku szczepionek inaktywowanych (*Black 2011*).

Ocena kliniczna skuteczności szczepionek w zapobieganiu zachorowaniom na grypę wśród **istotnych klinicznie punktów końcowych** powinna obejmować przypadki **zachorowań na grypę** potwierdzonych wirusologicznie, efektywność szczepionki (VE), a także **śmiertelność ogólną/przeżycie całkowite, powikłania grypy** (m.in. zapalenie ucha środkowego, zapalenia układu oddechowego) oraz bezpieczeństwo (*EMA 2017*). Nawiązując do wytycznych AOTMiT należy dążyć również do uwzględnienia **jakości życia**. Bez względu na rodzaj oceny skuteczności, w każdym przypadku istotne jest przeprowadzenie oceny **bezpieczeństwa**, częstości występowania zdarzeń niepożądanych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń związanych z drogą podania szczepionki.

Zalecenia organów rejestracyjnych zwracają jednak uwagę na liczne ograniczenia dotyczące możliwości oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek (EMA 2017, 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 2017). 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), zwłaszcza, że wystąpienie istotnej odpowiedzi immunologicznej jest skorelowane dodatnio z poziomem ochrony przed zachorowaniem na grypę (Beyer 2004, Bugarini 2010).

## 10 Zakres analiz

### 10.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fluenz Tetra<sup>®</sup>, jako szczepionki stosowanej w zapobieganiu zachorowaniom na grypę w populacji zdrowych dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeglądów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) dotyczących szczepionki czterowalentnej żywej, atenuowanej zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o przedstawiony poniżej schemat PICOS. Odzwierciedla on złożoność problemu decyzyjnego i rozbudowany sposób oceny klinicznej, wynikający z faktu, że dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalenta, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 2018). Zaprezentowany schemat PICOS umożliwia włączenie badań porównujących QLAIV versus TLAIV 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 TLAIV 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.



Tabela 23. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci w wieku w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia (2 do 5 lat) z przeciwwskazaniami do szczepienia produktem leczniczym Fluenz Tetra® określonymi w ChPL<sup>^</sup></li> <li>dzieci z innych grup wiekowych (&lt;24 miesiąca życia lub &gt;60 miesiąca życia)</li> <li>dorośli</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepionka czterowalentna żywa atenuowana (QLAIV), podawana donosowo, zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluenz Tetra®/ Flumist Qadriivalent®</li> <li>szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV) – Fluenz®/ Flumist® (badania umożliwiające porównanie z brakiem szczepienia/placebo lub TIV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>QLAIV niezgodna z zaleceniami dla półkuli północnej</li> <li>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)</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluenz®/ Flumist®,</li> <li>szczepionka czterowalentna inaktywowana (QIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej,</li> <li>szczepionka trójwalentna inaktywowana (TIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej,</li> <li>brak szczepienia/PBO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepionka monowalentna, biwalentna</li> <li>TLAIV, TIV, QIV niezgodne z zaleceniami dla półkuli północnej</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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 (zda-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż uwzględniane punkty końcowe</li> </ul>

Fluenz 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> )	<p>rzenia niepożądane raportowane po podaniu szczepionki)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania bez randomizacji oceniające QLAIW: ocena skuteczności (efektywność szczepionki, wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie okresu obserwacji po podaniu szczepionki)</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Poszerzona ocena – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej, prezentujące porównania: <ul style="list-style-type: none"> <li>– TLAIW vs TIV</li> <li>– TLAIW vs QIV</li> <li>– TLAIW vs brak szczepienia/PBO</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT prezentujące porównanie TIV vs PBO lub QIV vs PBO</li> <li>• Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne: z metaanalizą danych włączonych badań, opracowania bez metaanalizy, ale ukierunkowane na ocenę QLAIW w populacji dzieci;</li> <li>• W przypadku braku PS spełniających powyższe założenia poszukiwano przeglądów systematycznych z metaanalizą oceniających TLAIW w porównaniu do szczepionki inaktywowanej (TIV lub QIV) albo placebo/braku szczepienia, w populacji dzieci, z uwzględnieniem wyników w obrębie populacji dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia (2 do 5 lat)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny</li> <li>• Przeglądy systematyczne oceniające QLAIW w populacji osób dorosłych</li> </ul>

<sup>^</sup> 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.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

## 10.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania czterowalentnej atenuowanej szczepionki przeciw grypie w populacji docelowej określonej we wniosku.

Analiza ekonomiczna produktu Fluenz Tetra® zostanie przeprowadzona z wykorzystaniem modelu globalnego Wnioskodawcy, mającego strukturę dynamicznego modelu rozprzestrzeniania się epidemii. W modelu zostaną uwzględnione koszty i wyniki zdrowotne (wizyty, hospitalizacje, zgony, utracone lata życia i QALY) związane z grypą w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy. Model będzie adaptowany do polskich warunków w oparciu o polskie dane kosztowe, epidemiologiczne i demograficzne oraz użyteczności w populacji polskiej, wyszczepialność w populacji docelowej oraz parametry ogólne modelu (stopa dyskontowania przyszłych utraconych lat życia, próg kosztowej efektywności technologii medycznych). W analizie ekonomicznej zostaną porównane dwa scenariusze profilaktyki grypy – istniejący, odzwierciedlający aktualną strukturę wyszczepień przeciwko grypie w populacji polskiej, oraz nowy – po wprowadzeniu refundacji szczepionki Fluenz Tetra®. Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej będą lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej zostanie przedstawiony w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora.

Zgodnie z wytycznymi analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywy wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ze względu na wysokie koszty pośrednie grypy, wielokrotnie przekraczające koszty bezpośrednie – zasadne jest także wykonanie analizy z perspektywy społecznej. Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności zostanie przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników zostanie wykonana probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA), natomiast w ramach analizy konwergencji zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania szczepionki LAIV w profilaktyce grypy sezonowej u dzieci.

Zarówno w analizie ekonomicznej, jak i w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, będą uwzględnione zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Fluenz Tetra®, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w populacji dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia. Analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona w następujących etapach: (i) oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego; (ii) określenie aktualnych (scenariusz istniejący) i przyszłych (scenariusz nowy) udziałów opcjonalnych strategii profilaktyki grypy sezonowej, stosowanych w populacji docelowej; (iii) określenie kosztów jednostkowych (koszty szczepionek i leczenia grypy); (iv) obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Oszacowania zmiany wydatków płatnika zostaną przedstawione w wariantach podstawowym, w dwóch wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym) oraz w wariantach analizy wrażliwości. W związku ze współpłaceniem pacjentów za ocenianą interwencję, w analizie zostanie wzięta pod uwagę zarówno perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jak i perspektywa pacjenta (PP), uwzględniając koszty bezpośrednie – koszty szczepionek i koszty leczenia grypy. Analiza będzie przeprowadzona w horyzoncie pierwszych dwóch lat finansowania wnioskowanej technologii, z uwzględnieniem obecnego poziomu wyszczepialności i jej ewentualnych zmian po wprowadzeniu refundacji QLAIV.

Analiza odnosiła się będzie również do zagadnień związanych z wpływem refundacji szczepionki Fluenz Tetra® na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne z tym związane.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

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

## 11 Załączniki

### 11.1 Opis komparatora – VaxigripTetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, inaktywowana, do wstrzykiwań)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 21.08.2018 r. (*ChPL VaxigripTetra 2018*).

Tabela 24. Opis komparatora - VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, inaktywowana).

Opis komparatora – VaxigripTetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, inaktywowana)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sanofi Pasteur 14 Espace Henry Vallée 69007 Lyon, Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	23540
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2016
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	21.08.2018 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Szczepionka 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

## Opis komparatora – VaxigripTetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, inaktywowana)

Kod ATC	J07BB02
Dostępne preparaty	<p>1 amp.-strzyk. 0,5 ml bez igły</p> <p>1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą</p> <p>10 amp.-strzyk. 0,5 ml bez igły</p> <p>10 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą</p> <p>20 amp.-strzyk. 0,5 ml bez igły</p> <p>20 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą</p>
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><b>Mechanizm działania</b></p> <p>Szczepionka VaxigripTetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce. Szczepionka VaxigripTetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy.</p> <p>Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. <i>hemagglutination-inhibition</i> - HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anty-HA <math>\geq 1:40</math> uznawane jako miana przeciwciał chroniące przed grypą stwierdzano do 50% osób badanych.</p> <p>Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO. Coroczne szczepienie szczepionką VaxigripTetra nie było oceniane. Jednakże w oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Nie dotyczy.</p>
Wskazanie	<p>Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce. Zastosowanie szcze-</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

### Opis komparatora – VaxigripTetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, inaktywowana)

	<p>cionki VaxigripTetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>W oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok. Dorośli: jedna dawka 0,5 ml.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>– Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach.</p> <p>- Dzieci w wieku poniżej 6. miesięcy: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki VaxigripTetra nie zostało określone. Brak dostępnych danych.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Szczepionkę podaje się jako wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne. Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, lub mięsień naramienny u dzieci od 36. miesiąca życia i u dorosłych.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w ilościach śladowych, taki jak pozostałość jaja (albumina jaja kurzego, białka kurze), neomycyna, formaldehyd i octoxynol-9.</p> <p>Szczepienie powinno być odroczone u pacjentów z chorobą przebiegającą z umiarkowaną lub wysoką gorączką, lub ostrą chorobą.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki. W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki VaxigripTetra donaczyniowo. Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, ta szczepionka powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym. Omdlenie (zastąpienie) może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe. Szczepionka VaxigripTetra jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana. Tak jak inne szczepionki, VaxigripTetra może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób. U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odpor-</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



### Opis komparatora – VaxigripTetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, inaktywowana)

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

ności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.

Bd.

#### 11.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy VaxigripTetra jest finansowany ze środków publicznych w ramach załącznika A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z poziomem odpłatności 50% objęty jest produkt leczniczy VaxigripTetra (szczepionka czterowalentna inaktywowana). Zakres wskazań objętych refundacją obejmuje czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce (MZ 27/02/2019).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

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

## 11.2 Opis dostępnej na rynku szczepionki TIV – Influvac (szczepionka przeciw grypie trójwalentna, inaktywowana, do wstrzykiwań)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 09.08.2018 r. (*ChPL Influvac 2018*).

Tabela 25. Opis komparatora - Influvac (szczepionka przeciw grypie trójwalentna, inaktywowana).

Opis komparatora – Influvac (szczepionka przeciw grypie trójwalentna, inaktywowana).		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Mylan Healthcare Sp. z o.o. ul. Postępu 21B 02-676 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	R/6473
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.11.1995 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.03.2013 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	09.08.2018 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	szczepionka przeciw grypie
	Kod ATC	J 07 BB 02
	Dostępne preparaty	1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła 1 amp.-strzyk. 0,5 ml bez igły

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

## Opis komparatora – Influvac (szczepionka przeciw grypie trójwalentna, inaktywowana).

<p><b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b></p>	<p>10 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłami 10 amp.-strzyk. 0,5 ml bez igieł</p> <p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b> Odporność swoistą osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne lub szczepy pokrewne szczepom wirusa zawartym w szczepionce jest różny, ale zazwyczaj wynosi od 6 do 12 miesięcy od chwili szczepienia.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b> Nie dotyczy.</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p>Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych.</p> <p>Influvac jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia. Influvac powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b> <b>Dorośli:</b> 0,5 ml.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b> Dzieci od 36 miesiąca życia: 0,5 ml.</p> <p>Dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 35 miesiąca życia: dane kliniczne są ograniczone. Można podać dawkę 0,25 ml lub 0,5 ml. Zastosowana dawka powinna być zgodna z narodowymi zaleceniami. Zalecane jest, aby dzieci, które wcześniej nie były szczepione przeciw grypie miały podaną drugą dawkę w odstępie przynajmniej 4 tygodni.</p> <p>Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: bezpieczeństwo i skuteczność szczepionki Influvac u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p><b>Sposób podawania</b> Szczepionkę należy podawać domięśniowo lub głęboko podskórnio.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancje czynne, jakkolwiek substancję pomocniczą oraz na jakikolwiek składnik mogący występować w ilościach śladowych, taki jak pozostałości jaja kurzego (albumina jaja kurzego, białka kurze), formaldehyd, bromek trimetylocetyloaminowy, polisorbitat 80 lub gentamycynę.</li> </ul>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

### Opis komparatora – Influvac (szczepionka przeciw grypie trójwartenna, inaktywowana).

<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> <p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z chorobą przebiegającą z gorączką lub ostrą infekcją szczepienie należy przełożyć.</li> </ul> <p>Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinien być zapewniony nadzór i odpowiednia pomoc, na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki.</p> <p>Szczepionki Influvac nie należy w żadnym wypadku podawać donaczyniowo.</p> <p>Reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem mogą wystąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i tonicznokloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia. Odpowiedź ze strony układu immunologicznego u pacjentów z wrodzoną lub nabytą immunosupresją może być niewystarczająca.</p> <p>Bd.</p>
--	---

## 11.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Influvac nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 27/02/2019).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

### 11.3 Leki refundowane w Polsce w profilaktyce grypy

Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu w profilaktyce grypy (MZ 27/02/2019).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczipiony wirion), inaktywowana	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 0,5 ml, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	247.0, Szczepionki przeciw grypie	35,83	45,76	45,76	Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce	50%	22,88

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

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

## 11.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOR]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKTOR]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKTOR]	zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTOR]	liczebność populacji docelowej
[REDAKTOR]	liczebność populacji docelowej

## Spis Tabel

Tabela 1. Różnice pomiędzy trzema wirusami grypy wywołującymi zakażenia u ludzi ( <i>Makowiec-Dyrda 2016</i> ).....	16
Tabela 2. Objawy grypy ( <i>Kuchar 2018</i> ).....	18
Tabela 3. Istotne w diagnostyce i postępowaniu różnice pomiędzy zakażeniem grypowym a popularnym „przeziębieniem” ( <i>Makowiec-Dyrda 2016</i> ).....	19
Tabela 4. Powikłania grypy ( <i>Makowiec-Dyrda 2016</i> ).....	22
Tabela 5. Powikłania grypy ( <i>Ściubisz 2016</i> ).....	23
Tabela 6. Definicja przypadku grypy stosowana na potrzeby nadzoru epidemiologicznego ( <i>NIZP-PZH 2018</i> ).....	24
Tabela 7. Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę w Polsce w latach 2015–2019 ( <i>NIZP-PZH 2019</i> ). .....	26
Tabela 8. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J09, J10, J11 ( <i>ZUS 2018</i> ). ....	29
Tabela 9. Przeciwskazania do szczepienia przeciw grypie ( <i>Makowiec-Dyrda 2016</i> ). ....	32
Tabela 10. Wyszczepialność na grypę w Polsce wg danych ECDC ( <i>ECDC 2017, ECDC 2018</i> ). ....	35
Tabela 11. Rekomendacje NACI odnoszące się do preparatów dostępnych do stosowania u dzieci ( <i>Vaudry 2018</i> ). .....	40
Tabela 12. Szczepienia rekomendowane w poszczególnych grupach wiekowych w Wielkiej Brytanii ( <i>GB 2018, NHS 2018</i> ). ....	42
Tabela 13. Szczepionki przeciw grypie dopuszczone do obrotu w Polsce.....	49
Tabela 14. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce ( <i>Ernst &amp; Young 2013, MZ 2008</i> ). ....	52
Tabela 15. Opis ocenianej interwencji – Fluenz Tetra® (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, żywa atenuowana, do nosa).....	59
Tabela 16. Liczba opinii Prezesa Agencji na temat programów polityki zdrowotnej, w tym dotyczących szczepień przeciwko grypie.....	62
Tabela 17. Opinie Prezesa Agencji na temat projektów programów polityki zdrowotnej dotyczących szczepień przeciwko grypie uwzględniających populację pediatryczną.....	64
Tabela 18. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących oceny zasadności finansowania szczepionek QLAIV, QIV i TIV.....	67
Tabela 19. Finansowanie szczepień przeciw grypie w wybranych państwach europejskich. ....	74
Tabela 20. Efektywność szczepionki QLAIV w poszczególnych sezonach grypowych na podstawie danych brytyjskich. ....	77
Tabela 21. Efektywność szczepionki QLAIV związana z zapobieganiem hospitalizacjom związanym z zachorowaniem na grypę w poszczególnych sezonach grypowych na podstawie danych brytyjskich. ....	80
Tabela 22. Efektywność szczepionki na podstawie danych irlandzkich.....	81
Tabela 23. Kryteria PICOS.....	89

---

Tabela 24. Opis komparatora - VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, inaktywowana).....	94
Tabela 25. Opis komparatora - Influvac (szczepionka przeciw grypie trójwalentna, inaktywowana). ....	98
Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu w profilaktyce grypy (MZ 27/02/2019). ....	101



## Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę w Polsce w poszczególnych okresach sprawozdawczych w latach 2015-2019 ( <i>NIZP-PZH 2019</i> ). .....	26
Wykres 2. Zapadalność/100 tysięcy ludności na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2019 ( <i>NIZP-PZH 2019</i> ). .....	27
Wykres 3. Zgony z powodu grypy w latach 2015-2019 ( <i>NIZP-PZH 2019</i> ). .....	28
Wykres 4. Wyszczepialność na grypę w latach 2007-2017 ( <i>NIP-PZH 2018b</i> ). .....	34
Wykres 5. Wyszczepialność na grypę w latach 2007-2017 w poszczególnych grupach wiekowych ( <i>NIP-PZH 2018b</i> ). .....	34

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Schemat PPZ.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/programy-polityki-zdrowotnej/schemat-ppz/> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- Augustynowicz 2010** Augustynowicz E. Wybrane element procesu wytwarzania szczepionek przeciw grypie. *Przegl Epidemiol* 2010; 64:373-380.
- 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.
- Belshe 2000** 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.
- Beyer 2004** Beyer WE, Palache AM, Lüchters G, Nauta J, Osterhaus AD. Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? *Virus Res*. 2004;103(1-2):125-32.
- Black 2011** Black S, Nicolay U, Vesikari T, Knuf M, Del Giudice G, Della Cioppa G, Tsai T, Clemens R, Rapuoli R. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:1081–1085.
- Bugarini 2010** Bugarini R, Casula D, Groth N, Lattanzi M, Holmes S, Podda A. Associations of the correlates of protection and implication on the statistical power for demonstrating non-inferiority: application of a re-sampling method on a large phase III influenza vaccine clinical trial. *Vaccine*. 2010;28(46):7401-6.
- 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: 13.02.2019
- ChPL Influvac 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Influvac.  
Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- ChPL VaxigripTetra 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra.  
Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- CHR 2018** Croatian Institute of Public Health. Seasonal flu vaccination. Publish date: 12. November 2018.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.hzjz.hr/en/news/seasonal-flu-vaccination-2/>  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- ECDC 2012** European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. Stockholm, October 2012.  
Dostępne online pod adresem: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Seasonal%20i>

nfluenza%20vaccination%20of%20children%20and%20pregnant%20women.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

**ECDC 2017**

European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe. Vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for eight influenza seasons: 2007–2008 to 2014–2015. Stockholm: ECDC; 2017.

Dostępne online pod adresem:

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/influenza-vaccination-2007%E2%80%932008-to-2014%E2%80%932015.pdf>

Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

**ECDC 2018**

European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States. Stockholm: ECDC; 2018.

Dostępne online pod adresem:

[https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Seasonal-influenza-antiviral-use-EU-EEA-Member-States-December-2018\\_0.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Seasonal-influenza-antiviral-use-EU-EEA-Member-States-December-2018_0.pdf)

Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

**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](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf)

Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

**EMA 2017**

European Medicines Agency. Guideline on Influenza vaccines – Quality module. EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1 20 July 2017.

Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1_en.pdf)

Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

**EMA 2018**

European Medicines Agency. EU recommendations for 2018/2019 seasonal flu vaccine composition. 26 March 2018.

Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-recommendations-20182019-seasonal-flu-vaccine-composition> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

**Ernst & Young 2013**

Ernst & Young. Grypa i jej koszty. Wstępne studium w projekcie dotyczącym wypracowania rozwiązania na poziomie narodowym umożliwiającego istotne zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie sezonowej w Polsce.

Dostępne online pod adresem: <http://opzg.cn-pa->

[nel.pl/resources/artykuly/o\\_programie/dokumenty\\_programowe/Raport\\_I\\_EY\\_Grypa\\_i\\_jej\\_koszty.pdf](http://opzg.cn-pa-nel.pl/resources/artykuly/o_programie/dokumenty_programowe/Raport_I_EY_Grypa_i_jej_koszty.pdf)

Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

**EST 2018**

Immuniseerimiskava välised vaktsiinid.

Dostępne online pod adresem: <https://www.vaktsineeri.ee/haigused-ja-vaktsiinid/vaktsineerimine-eestis/immuniseerimiskava-valised-vaktsiinid>

Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

**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/GuidanceComplianceRegulatoryIn>

- formation/Guidances/Vaccines/UCM091990.pdf  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- Flannery 2017** Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, Santibanez TA, O'Halloran A, Lu PJ, Chen J, Foppa IM, Gargiullo P, Bresee J, Singleton JA, Fry AM. Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010-2014. *Pediatrics*. 2017;139(5). pii: e20164244.
- 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;15:1042–1053.
- FR 2018** Vaccination Info Service.Fr. Grippe. Mis à jour le 28.09.2018.  
Dostępne online pod adresem: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- Fragaszy 2018** Fragaszy EB, Warren-Gash C, White PJ, Zambon M, Edmunds WJ, Nguyen-Van-Tam JS, Hayward AC; Flu Watch Group. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: Results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(1):171-182.
- Gallagher 2018** Gallagher N, Jessop L, Sartaj M, Johnston J. Impact of live attenuated influenza vaccination programme for healthy children in Northern Ireland: A comparison of seven influenza seasons, 2010/11-2016/17. *Vaccine*. 2018;36(4):521-526.
- GB 2018** Department of Health & Social Care. Public Health England. The national flu immunisation programme 2018/19. 26 March 2018.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/694779/Annual\\_national\\_flu\\_programme\\_2018-2019.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/694779/Annual_national_flu_programme_2018-2019.pdf) Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- GB 2018a** Green Book. Chapter 19. Influenza. August 2018.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/733840/Influenza\\_green\\_book\\_chapter19.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/733840/Influenza_green_book_chapter19.pdf) Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- GR 2018** Οδηγίες για την Εποχική Γρίπη 2018-2019 – Αντιγριπικός Εμβολιασμός.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/c388-egkyklioi/5805-odhgies-gia-thn-epoxikh-griph-2018-2019-ndash-antigripikos-emboliasmos> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- GR 2018a** Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2018 - 2019  
Dostępne online pod adresem: <http://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/ethnika-programmata-emboliasmwn/5776-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2018-2019>  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- Grohskopf 2018** 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(3):1-20.

- GUS 2018** Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2018 r. Stan w dniu 30 VI. GUS, Informacje statystyczne. Warszawa 2018.  
<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-stan-w-dniu-30-vi,6,24.html>
- HAS 2012** Haute Autorité de Santé. AGRIPPAL – PREVIGRIP. Avis de la CT du 07 novembre 2012.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1344407/fr/agrippal-previgrip](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1344407/fr/agrippal-previgrip)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2012a** Haute Autorité de Santé. VAXIGRIP. Avis de la CT du 07 novembre 2012.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.hassante.fr/portail/jcms/c\\_1344392/fr/vaxigrip?xtmc=&xtr=3](http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_1344392/fr/vaxigrip?xtmc=&xtr=3)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2012b** Haute Autorité de Santé. INFLUVAC. Avis de la CT du 07 novembre 2012  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1344389/fr/influvac](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1344389/fr/influvac)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2012c** Haute Autorité de Santé. IMMUGRIP. Avis de la CT du 07 novembre 2012  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1344398/fr/immugrip](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1344398/fr/immugrip)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2012d** Haute Autorité de Santé. FLUARIX. Avis de la CT du 07 novembre 2012.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1344404/fr/fluarix](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1344404/fr/fluarix)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2012e** Haute Autorité de Santé. FLUARIX. Avis de la CT du 05 septembre 2012.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1323116/fr/fluarix](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1323116/fr/fluarix)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2013** Haute Autorité de Santé. AGRIPPAL. Avis de la CT du 12 juin 2013.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12968\\_AGRIPPAL\\_Saisine\\_MCI\\_Avis2\\_CT12968.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12968_AGRIPPAL_Saisine_MCI_Avis2_CT12968.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2013a** Haute Autorité de Santé. VAXIGRIP. Avis de la CT du 12 juin 2013.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1615553/fr/vaxigrip](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615553/fr/vaxigrip)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2013b** Haute Autorité de Santé. VAXIGRIP. Avis de la CT du 10 juillet 2013.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1626114/en/vaxigrip](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626114/en/vaxigrip)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2013c** Haute Autorité de Santé. INFLUVAC. Avis de la CT du 12 juin 2013.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1615540/fr/influvac](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615540/fr/influvac)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

- HAS 2013d** Haute Autorité de Santé. OPTAFLU, vaccin antigripal de l'adulte. Avis de la CT du 17 avril 2013.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1554442/en/optaflu](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1554442/en/optaflu)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2013e** Haute Autorité de Santé. IMMUGRIP. Avis de la CT du 12 juin 2013  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1615537/fr/immugrip](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615537/fr/immugrip)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2013f** Haute Autorité de Santé. IMMUGRIP. Avis de la CT du 06 mars 2013.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1367961/fr/immugrip](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1367961/fr/immugrip)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2013g** Haute Autorité de Santé. FLUARIX. Avis de la CT du 12 juin 2013.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1615549/fr/fluarix](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615549/fr/fluarix)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé. AGRIPPAL. Avis de la CT du 19 mars 2014.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1738606/fr/agrippal](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1738606/fr/agrippal)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2014a** Haute Autorité de Santé. INFLUVAC ENFANT. Avis de la CT du 19 février 2014  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1727463/fr/influvac-enfant?xtmc=&xtcr=79](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1727463/fr/influvac-enfant?xtmc=&xtcr=79)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2014b** Haute Autorité de Santé. OPTAFLU. Avis de la CT du 08 janvier 2014  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1719404/fr/optaflu](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1719404/fr/optaflu)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2015** Avis sur les Médicaments. FLUENZ TETRA, vaccin tétravalent contre la grippe saisonnière de l'enfant. Avis de la CT du 29 avril 2015.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2035692/fr/fluenz-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere-de-l-enfant?xtmc=&xtcr=1](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2035692/fr/fluenz-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere-de-l-enfant?xtmc=&xtcr=1)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2015a** Avis sur les Médicaments. FLUARIXTETRA, vaccin tétravalent contre la grippe saisonnière. Avis de la CT du 20 mai 2015.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2040108/fr/fluarixtetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere?xtmc=&xtcr=4](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2040108/fr/fluarixtetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere?xtmc=&xtcr=4)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2015b** Haute Autorité de Santé. FLUARIX. Avis de la CT du 04 mars 2015.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2022081/fr/fluarix](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2022081/fr/fluarix)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

- HAS 2017** Avis sur les Médicaments VAXIGRIPTETRA, vaccin quadrivalent contre la grippe saisonnière. Avis de la CT du 27 septembre 2017  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2800428/fr/vaxigriptetra-vaccin-quadrivalent-contre-la-grippe-saisonniere?xtmc=&xtcr=7](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2800428/fr/vaxigriptetra-vaccin-quadrivalent-contre-la-grippe-saisonniere?xtmc=&xtcr=7) Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2017a** Avis sur les Médicaments. INFLUVAC TETRA, vaccin tétravalent contre la grippe saisonnière. Avis de la CT du 22 novembre 2017.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2818508/fr/influvac-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere?xtmc=&xtcr=6](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2818508/fr/influvac-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere?xtmc=&xtcr=6) Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2017b** Haute Autorité de Santé. INFLUVAC. Avis de la CT du 19 juillet 2017. Dostępne online pod adresem:  
[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2789493/fr/influvac?xtmc=&xtcr=56](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2789493/fr/influvac?xtmc=&xtcr=56) Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2017c** Haute Autorité de Santé. IMMUGRIP. Avis de la CT du 19 juillet 2017. Dostępne online pod adresem:  
[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2790350/fr/immugrip?xtmc=&xtcr=53](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2790350/fr/immugrip?xtmc=&xtcr=53) Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2018** Avis n° 2018.0038/AC/SEESP du 20 septembre 2018 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin contre la grippe saisonnière FLUARIXTETRA. Fait le 20 septembre 2018.  
Dostępne online pod adresem:  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2018a** Avis n° 2018.0038/AC/SEESP du 20 septembre 2018 du collège de la Haute. Autorité de santé relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin contre la grippe saisonnière FLUARIXTETRA.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-09/avis\\_college\\_has\\_2018\\_0038\\_mmo\\_fluarixtetra\\_cd\\_2018\\_09\\_20\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-09/avis_college_has_2018_0038_mmo_fluarixtetra_cd_2018_09_20_vd.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2018b** Avis et décisions de la HAS. Décision n° 2018.0095/DC/SEESP du 27 juin 2018 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation vaccinale relative à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FLUARIXTETRA chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2873086/fr/decision-n-2018-0095/dc/seesp-du-27-juin-2018-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-la-recommandation-vaccinale-relative-a-l-utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-fluarixtetra-chez-les-nourrissons-et-enfants-ages-de-6-mois-a-3-ans?xtmc=&xtcr=4](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2873086/fr/decision-n-2018-0095/dc/seesp-du-27-juin-2018-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-la-recommandation-vaccinale-relative-a-l-utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-fluarixtetra-chez-les-nourrissons-et-enfants-ages-de-6-mois-a-3-ans?xtmc=&xtcr=4)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2018c** Avis sur les Médicaments. FLUARIXTETRA. Avis de la CT du 07 mars 2018.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2839011/fr/fluarixtetra?xtmc=&xtcr=75](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2839011/fr/fluarixtetra?xtmc=&xtcr=75)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- HAS 2018d** Avis n° 2018.0039/AC/SEESP du 20 septembre 2018 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin contre la

grippe saisonnière VAXIGRIPTETRA. Fait le 20 septembre 2018.

Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-09/avis\\_college\\_mmo\\_vaxigriptetra\\_cd\\_2018\\_09\\_20\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-09/avis_college_mmo_vaxigriptetra_cd_2018_09_20_vd.pdf)

Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

**HAS 2018e**

Avis et décisions de la HAS. Décision n° 2018.0096/DC/SEESP du 27 juin 2018 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation vaccinale relative à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIPTETRA chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans. Date de validation 27 juin 2018.

Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2873084/fr/decision-n-2018-0096/dc/seesp-du-27-juin-2018-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-la-recommandation-vaccinale-relative-a-l-utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-vaxigriptetra-chez-les-nourrissons-et-enfants-ages-de-6-mois-a-3-ans?xtmc=&xtcr=3](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2873084/fr/decision-n-2018-0096/dc/seesp-du-27-juin-2018-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-la-recommandation-vaccinale-relative-a-l-utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-vaxigriptetra-chez-les-nourrissons-et-enfants-ages-de-6-mois-a-3-ans?xtmc=&xtcr=3)

Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

**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

**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.

**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.

**Kuchar 2018**

Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, Sawiec P. D1. Wybrane Choroby wirusowe. Grypa. W: *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018: 2371-2377.*

**Lafond 2013**

Lafond KE, Englund JA, Tam JS, Bresee JS. Overview of Influenza Vaccines in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013;2(4):368-78.

**LT 2016**

Sveikatos apsaugos ministerija ir Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras medikus ragina pasiskiepyti nuo gripo.

Dostępne online pod adresem: <https://sam.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/visuomenes-sveikatos-prieziura/uzkreciamuju-ligu-valdymas/gripas> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

**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 Rodziny w Polsce (2016).*

Dostępne online pod adresem: <http://www.klrwp.pl/strona/226/profilaktyka-ileczenie-grypy-2016/pl>

Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

**Maldonado 2018**

Maldonado YA, Zaoutis TE, Banerjee R, Barnett ED, Campbell JD, Gerber JS, Kourtis AP, Lynfield R, Munoz FM, Nolt D, Nyquist AC, O'Leary ST, Sawyer MH, Steinbach WJ, Tan TQ. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018-2019. *Pediatrics.* 2018;142(4). pii: e20182367.

**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.



- MZ 2008** Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz.U. 2008 nr 234 poz. 1570  
Dostępne online pod adresem:  
<http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20082341570> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- MZ 27/02/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. Dostęp online:  
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r>, data dostępu: 11.03.2019.
- NHS 2018** Public Health England. National Health Services. Which flu vaccine should children have? August 2018. Dostępne online pod adresem:  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/735239/Which\\_flu\\_vaccine\\_should\\_children\\_flu\\_vaccine\\_2018\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/735239/Which_flu_vaccine_should_children_flu_vaccine_2018_.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 18.01.2019
- NIZP-PZH 2018** Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Wersja robocza (4), styczeń, 2018.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def\\_PL2\\_4.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_4.pdf) Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- NIZP-PZH 2018** Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH. „Szczepienia ochronne w Polsce” (biuletyn roczny). Lata 2007-2017.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#05](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05) Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- NIZP-PZH 2019** Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę w Polsce.  
Dostępne online pod adresem:  
<http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PBAC 2014** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Trivalent Influenza Vaccine (TIV). July 2014.  
Dostępne online pod adresem:  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/trivalent-vaccine-psd-07-2014.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Influenza Vaccine (quadrivalent); 0.5 mL pre-filled syringe; Fluarix tetra®. March 2015.  
Dostępne online pod adresem:  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbacmeetings/psd/2015-03/fluorix-tetra-psd-03-2015>  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PBAC 2015a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Quadrivalent influenza vaccine; 0.5 ml pre-filled syringe, 5; 0.5 ml pre-filled syringe, 10; 0.25 ml pre-filled syringe, 5; 0.25 ml pre-filled syringe, 10; Fluquadri®. July 2015.

- Dostępne online pod adresem:  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbacmeetings/psd/2015-07/quadrivalent-influenza-vaccine-psd-july-2015>  
 Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PBAC 2016** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Quadrivalent influenza vaccination (Afluria® Quad) on the National Immunisation Program - Designated Vaccines list for the prevention seasonal influenza. August 2016.  
 Dostępne online pod adresem:  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbacmeetings/psd/2016-08/august-2016-deferral-influenza-afluria>  
 Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PBAC 2018** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Inactivated influenza vaccine (surface antigen), adjuvanted, suspension for injection, 15mcg in 0.5mL, Fludax®, Seqirus. Public Summary Document – March 2018 PBAC Meeting.  
 Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbacmeetings/psd/2018-03/files/inactivated-influenza-vaccine-surface-antigen-psd-march-2018.pdf>  
 Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PBAC 2018a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. High dose inactivated trivalent influenza vaccine (split virion), pre-filled syringe, 0.5 mL, Fluzone® High-Dose, Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting.  
 Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbacmeetings/psd/2018-07/files/trivalent-influenza-vaccine-high-dose-psd-july-2018.pdf>  
 Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- 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)
- 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)
- Pebody 2017a** 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 Jan 26;22(4). pii: 30450. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.4.30450.
- PHE 2015** Public Health England. Use of live attenuated influenza vaccine (LAIV) FluMist Quadrivalent: Frequently asked questions for healthcare workers. Published: October 2015.  
 Dostępne online pod adresem:

- [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/560225/Q\\_A\\_for\\_FluMist\\_Quadrivalent.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/560225/Q_A_for_FluMist_Quadrivalent.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- 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  
Dostępne online pod adresem:  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/726342/Influenza\\_vaccine\\_effectiveness\\_in\\_primary\\_care\\_2017\\_2018.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/726342/Influenza_vaccine_effectiveness_in_primary_care_2017_2018.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PHE 2019** Public Health England 2019. Children's vaccine 87% effective against circulating flu strain.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.gov.uk/government/news/childrens-vaccine-87-effective-against-circulating-flu-strain>  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- Przybyłowski 2011** Przybyłowski T. Powikłania grypy. Medycyna po dyplomie. 2011; 20(11): 85-91.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/010/836/original/Strony\\_od\\_MpD\\_2011\\_11-9.pdf?1468580432](https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/010/836/original/Strony_od_MpD_2011_11-9.pdf?1468580432)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PSO 2018** Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019.  
Dostępne online pod adresem: <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/01/akt.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PT 2018** Vacinação contra a gripe 2018/2019. 25.09.2018.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/09/25/vacinacao-contra-a-gripe-2018-2019/> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PT 2018a** Despacho n.º 5247/2018. Determina que a vacina contra a gripe sazonal é gratuita na época 2018/2019 para pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, bem como para outros grupos alvo prioritários definidos em orientação anual da Direção-Geral da Saúde.  
Dostępne online pod adresem: [https://dre.pt/web/guest/home/-/dre/115389498/details/3/maximized?serie=II&parte\\_filter=31&dreid=115379343](https://dre.pt/web/guest/home/-/dre/115389498/details/3/maximized?serie=II&parte_filter=31&dreid=115379343) Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PT 2018b** Normas e Circulares Normativas. Norma n.º 018/2018 de 03/10/2018. Vacinação contra a gripe. Época 2018/2019.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182018-de-03102018.aspx> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PTAC 2018** Pharmaceutical Management Agency. Online Pharmaceutical Schedule - December 2018. Influenza vaccine  
Dostępne online pod adresem:  
<https://pharmac.govt.nz/wwwtrs/ScheduleOnline.php?osq=influenza+vaccine>  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PZH 2018** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. FAQ. Jakie szczepionki przeciw grypie dostępne są w sezonie 2018/2019?  
Dostępne online pod adresem: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/jakie-szczepionki-przeciw-grypie-dostepne-sa-w-sezonie-2018-2019/> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- Ściubisz 2016** Ściubisz M. Ryzyko związane ze szczepieniami i chorobami, którym szczepienia zapobiegają

– cz. 2: grypa. Medycyna Praktyczna – Szczepienia 2016; 3:45-49.

- Sł 2011** 585/2008 Z.z. VYHLÁŠKA. Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 10. decembra 2008, ktorou sa ustanovujú podrobnosti o prevencii a kontrole prenosných ochorení.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.uvzsr.sk/docs/leg/585\\_2008\\_novela273\\_2011.pdf](http://www.uvzsr.sk/docs/leg/585_2008_novela273_2011.pdf) Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- 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.
- Vaudry 2018** Vaudry W, Zhao L, Stirling R on behalf of the National Advisory Committee on Immunization (NACI). Summary of the NACI Seasonal Influenza Vaccine Statement for 2018–2019. *Can Commun Dis Rep* 2018;44(6):123-8.  
Dostępne online pod adresem:  
<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2018-44/issue-6-june-7-2018/ccdrv44i06a01-eng.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 5.12.2018
- WHO 2018** WHO. Biologicals. Influenza. Dostępne online pod adresem:  
<https://www.who.int/biologicals/vaccines/influenza/en/>  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- WHO 2018a** World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season. 22 February 2018.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018\\_19\\_north/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018_19_north/en/)  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019