



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Fluenz Tetra**

we wskazaniu:

**„Zapobieganie grypie u dzieci
w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia
do ukończenia 60 miesięcy życia”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.10.2019

Data ukończenia: 24.05.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GMT	średnia geometryczna mian przeciwciał anty-HA (ang. Geometric Mean Antibody Titer)
GMTR	stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał anty-HA
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAI	test hamowania hemaglutynacji (ang. Hemagglutination-Inhibition)
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papilloma Virus)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
ILI	choroba grypopodobna (ang. Influenza-Like Illness)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. interactive voice response system)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAIV	szczepionki żywe atenuowane (ang. Live Attenuated Influenza Vaccine)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
Me	mediana

MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIZP-PZH	Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny
NOP	niepożądany odczyn poszczenienny
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	schemat: populacja, interwencja, komparator, miara efektów, typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)
PKB	produkt krajowy brutto
PBO	placebo
PO	poziom odpłatności
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. Probabilistic Sensitivity Analysis)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years)
QIV	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine)
QLAIV	czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomised controlled trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference)
RNA	kwasy rybonukleinowe (ang. Ribonucleic Acid)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. risk ratio)
RT-PCR	PCR z odwrotną transkryptazą (ang. Reverse Transcriptase PCR)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. standardized mean difference)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TIV	trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. Trivalent Inactivated Influenza Vaccine)
TLAIV	trójwalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccine)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VC	odsetek zaszczepionych pacjentów ang. vaccine coverage
VE	skuteczność szczepionki ang. vaccine efficacy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	42
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	48
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	49
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	49
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	49
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	65
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	91
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	91

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	96
4.3.	Komentarz Agencji	97
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	98
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	98
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	98
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	100
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	103
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	103
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	104
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	105
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	108
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	110
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	111
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	112
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	112
5.4.	Komentarz Agencji	112
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	114
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	114
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	114
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	117
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	119
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	121
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	123
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	124
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	126
6.4.	Komentarz Agencji	126
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	127
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	128
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	129
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	130
11.	Kluczowe informacje i wnioski	131
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	137
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	138
14.	Źródła.....	139
15.	Załączniki.....	143

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.03.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.153.2019.1.RB;

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawiesina 0,2 ml, 1 aplikator 0,2 ml, kod EAN: 05000456054294;
 - Wnioskowane wskazanie:
„Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”
-

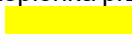
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawiesina 0,2 ml, 1 aplikator 0,2 ml: 
-




Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB

Szwecja, S151 85, Södertälje

Wnioskodawca

AstraZeneca AB

ul. Postępu 14

02-676 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.03.2019, znak PLR.4600.153.2019.1.RB (data wpływu do AOTMiT 18.03.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawiesina 0,2 ml, 1 aplikator 0,2 ml, kod EAN: 05000456054294.

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.04.2019 r., znak OT.4330.10.2019.TT.2. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.04.2019 r. pismem z dnia 29.04.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). [REDACTED]. Wersja 1.1, Kraków, 11 marca 2019 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). [REDACTED]. Wersja 1.1, Kraków, 11 marca 2019 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). [REDACTED]. Wersja 1.1, Kraków, 11 marca 2019 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). [REDACTED]. Wersja 1.1, Kraków, 11 marca 2019 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). [REDACTED]. Wersja 1.1, Kraków, 11 marca 2019 r.
- Uzupełnienia wymagań minimalnych dla leku Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). [REDACTED]. Kraków, 2019 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Fluenz Tetra, Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawieszina 0,2 ml, 1 aplikator 0,2 ml, kod EAN: 05000456054294
Kod ATC	J07BB03 (Szczepionki przeciw grypie, wirus grypy żywy atenuowany)
Substancja czynna	<p>Reasortant wirusa grypy* (żywy atenuowany) następujących czterech szczepów**:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - szczep podobny (A/Słowenia/2903/2015, MEDI 279432) 107,0±0,5 FFU*** • A/Singapur/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) - szczep podobny (A/Singapur/INFIMH-16-0019/2016, MEDI 291690) 107,0±0,5 FFU*** • B/Colorado/06/2017 — szczep podobny (B/Colorado/06/2017, MEDI 293454) 107,0±0,5 FFU*** • B/Phuket/3073/2013 — szczep podobny (B/Phuket/3073/2013, MEDI 254977) 107,0±0,5 FFU*** <p>na dawkę 0,2 ml</p> <p>* namnażany w zapłodnionych jajach kurzych pochodzących od zdrowych stad kurzych.</p> <p>** wytwarzane w komórkach VERO odwrotną techniką genetyczną. Produkt ten zawiera organizmy modyfikowane genetycznie (ang. genetically modified organisms, GMO).</p> <p>*** jednostki ognisk fluorescencji</p>
Wnioskowane wskazanie	„Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”
Dawkowanie	<p>Dzieci i młodzież od 24 miesięcy: 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.</p> <p>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>
Droga podania	<p>Immunizację należy przeprowadzić poprzez podanie do nosa.</p> <p>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>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<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 (a) przystosowane do warunków niskiej temperatury (ang. cold-adapted, ca); (b) wrażliwe na temperaturę (ang. temperature-sensitive, ts) oraz (c) atenuowane (ang. attenuated, att). Dzięki temu replikują się one w nosogardzieli i wywołują zwiększenie odporności.</p>

Źródło: ChPL Fluenz Tetra

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 grudnia 2013</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2018</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat.</p> <p>Produkt Fluenz Tetra należy stosować w oparciu o oficjalne zalecenia</p>

Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Fluenz Tetra.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Fluenza Tetra nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

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. Spośród nich programy profilaktyczne, w których uwzględniono populację pediatryczną stanowiły maksymalnie 1,1% wszystkich ocenianych projektów.

Tabela 3. 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%)
2012	270	18 (6,7%)	0 (0,0%)
2011	187	12 (6,4%)	2 (1,1%)

* data ostatniego wyszukiwania 11 marca 2019 r.

W wyżej wymienionych programach 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. Opis wszystkich rekomendacji wraz z uzasadnieniem znajduje się w APD Wnioskodawcy str. 64.

W tabeli poniżej przedstawiono stanowisko Prezesa AOTMiT i opinię Rady przejrzystości (RP) z 2017 roku (Zlecenie 137/2017 w BIP AOTMiT) nt. stosowania leku VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion) inaktywowana we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B.

Tabela 4. Rekomendacje i opinie Agencji dotyczące technologii VaxigripTetra

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 163/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 5909991302108, we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 50%. Rada Przejrzystości wskazuje na konieczność zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, obniżających koszty dla pacjenta i płatnika publicznego.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie stanowiska</u></p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Wytyczne krajowych i międzynarodowych Towarzystw i ekspertów rekomendują stosowanie profilaktyki przeciw wirusowej prowadzonej wśród pacjentów z grup ryzyka (narażonych na zwiększone ryzyko powikłań pogrypowych oraz hospitalizacji).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 90/2017 z dnia 28 grudnia 2017r</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona w ampułko-strzykawce z igłą, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą we wskazaniu w: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka oraz znaczącego obniżenia ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa za zasadne objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra w populacji osób powyżej 65 r.ż. Szczepienie przeciwko grypie jako sposób zapobiegania zachorowaniom jest działaniem szeroko rekomendowanym przez liczne towarzystwa naukowe.</p> <p>Wyniki włączonych badań wskazują, że stosowanie szczepionki czterowalentnej w porównaniu z brakiem szczepienia pozwala na dwukrotne zmniejszenie ryzyka zachorowania na grypę lub choroby grypopodobne. W zakresie porównania ze szczepionkami trójwartymi wykazano różnice istotne statystycznie w zakresie zwiększenia seroprotekcji i serokonwencji na korzyść wnioskowanej technologii medycznej. Niemniej jednak analizę tą cechowały pewne ograniczenia, z czego głównym jest fakt, że badania odnosiły się do szerszej populacji niż wnioskowana tj., osób po 60 r.ż. Warto jednak wskazać, że w ramach zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej wnioskodawca przedstawił wyniki z badania GQM11 (porównanie VaxigripTetra vs. TIV) dla populacji powyżej 66 r., które potwierdzają wyniki dla populacji osób powyżej 60 r.ż. Ponadto w ramach badań oceniano również preparaty czterowalentne wytwarzane przez innych producentów lub w innych sposób, co w przypadku szczepień może wpływać na uzyskane wyniki. W ramach analiz nie badano wpływu szczepienia na zmniejszenie liczby hospitalizacji czy zgonów, co również stanowi ograniczenie analizy klinicznej. Analiza ekonomiczna wykazuje, że technologia jest efektywna kosztowo niezależnie od porównania i przyjętej perspektywy. Niemniej jednak analiza ekonomiczna została oparta o dane z innej publikacji niż włączone do analizy klinicznej, co może wpływać na niepewność wyników analizy. W zakresie analizy wpływu na budżet wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją wskazanego preparatu (w wariancie maksymalnym do 42,1 mln PLN w ostatnim roku analizy). Należy przy tym mieć na uwadze, że wnioskowana cena zbytu netto jest wyższa od średnich cen rynkowych. Należy także wskazać, że przyjęcie założenia, w którym po objęciu refundacją wnioskowanej technologii nadal część szczepień będzie finansowana w ramach samorządowych programów profilaktycznych (w populacji powyżej 65 r.ż) może nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistych warunkach. Biorąc pod uwagę, że część samorządów zrezygnuje z finansowania programów w tej grupie pacjentów, wydatki płatnika publicznego mogą okazać się wyższe niż oszacowane w analizach. Ponadto kluczowym aspektem wpływającym na wysokość wydatków płatnika publicznego jest poziom wszczepialności w danym roku, na który może mieć wpływ wiele czynników. Biorąc powyższe pod uwagę Prezes Agencji uważa za zasadne wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, typu cap (dla założeń z analizy podstawowej), który nie pozwoli na znaczące przekroczenie wydatków płatnika oraz typu payback, który zrównywać będzie zaproponowaną cenę, ze średnią ceną rynkową. W ocenie Prezesa należy również rozważyć możliwość finansowania szczepienia przeciwko grypie w ramach Programu Szczepień Ochronnych w określonej populacji.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawieszona 0,2 ml, 1 aplikator 0,2 ml: ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	██████
Grupa limitowa	████████████████████
██████████	██████

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy HTA są zgodne z wnioskiem refundacyjnym w zakresie wskazania do stosowania.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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 2017].

Etiologia i patogenez

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].

Tabela 7. Różnice pomiędzy trzema typami wirusa grypy wywołującymi zakażenia u ludzi [Makowiec-Dyrda 2016]

Cecha	Typ wirusa grypy		
	A	B	C
Ciężkość przebiegu klinicznego	+++	++	+
Rezerwuuar zwierzęcy	tak	nie	nie
Rozprzestrzenianie w populacji	pandemiczne, epidemiczne	epidemiczne	sporadyczne
Zmienność antygenowa	przesunięcie, skok	przesunięcie	przesunięcie

Grypę sezonową wywołują najczęściej typ A (podtypy H1N1, H3N2 lub H1N2), a w mniejszym stopniu wirus grypy B (linie genetyczne Yamagata i Victoria) [Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2016]. Natomiast zachorowania wywołane wirusem typu B są częstsze wśród osób z grup podwyższonego ryzyka w porównaniu do grypy typu A, m.in. u kobiet w ciąży, dzieci w wieku < 5 lat, osoby starszych w wieku ≥ 65 lat oraz z towarzyszącymi problemami zdrowotnymi, jak choroby serca, astma lub cukrzyca [Bekkat-Berkani 2016]. Z kolei wirus typu C odpowiada za łagodne zachorowania sporadyczne [Kuchar 2017], które występują 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 przeciw grypowej;

- 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].

Zakażenie wirusem grypy jest przenoszone najczęściej drogą kropelkową, rzadziej poprzez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub ręce. Źródłem zakażenia jest chory lub zakażony człowiek, natomiast w przypadku ptasiej grypy źródłem zakażenia jest chory ptak [Kuchar 2017].

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).

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

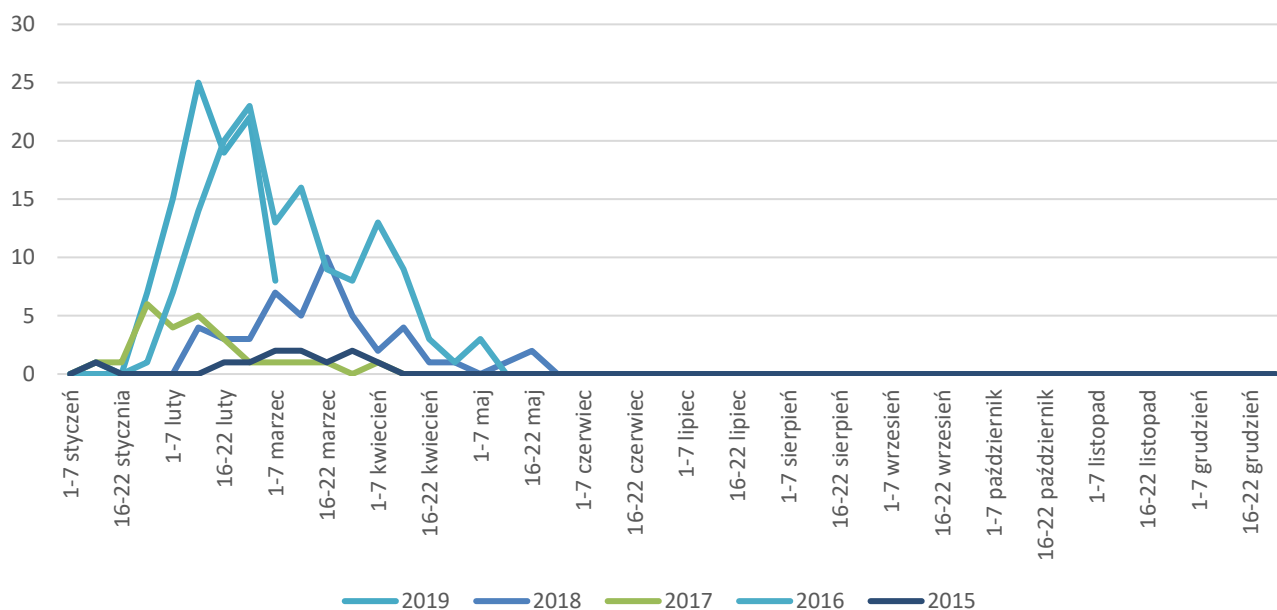
- przypadki możliwe – każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych),
- przypadki prawdopodobne – każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych) i epidemiologiczne,
- przypadki potwierdzone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

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).

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.

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).



Rysunek 1. Zgony z powodu grypy w latach 2015-2019 (NIZP-PZH 2019) – 2019 r. dane od 01.01 do 07.03 2019 r.

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Okres inkubacji grypy jest krótki i wynosi od 1 do 4-6 dni [Makowiec-Dyrda 2016]. 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 2017]. Zwykle objawy choroby ustępują samoistnie po 3-7 dniach, ale kaszel i uczucie rozbicia (szczególnie u osób starszych) mogą utrzymywać się ≥ 2 tygodni [Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2016]. Okres zakaźności zależy od wielu czynników i wynosi 6 dni u osób dorosłych, u których wydalanie wirusa rozpoczyna się zwykle 1 dzień przed wystąpieniem objawów klinicznych i trwa około 5 dni. Natomiast u dzieci okres zakaźności może trwać do 10 dni, gdyż małe dzieci mogą wydalać wirusa grypy nawet 6 dni przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych. Z kolei u osób z ciężkim upośledzeniem odporności wydalanie wirusa może utrzymywać się przez kilka tygodni lub miesięcy [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 2017].

Profilaktyka

Grypa jest chorobą, której występowanie można skutecznie ograniczyć poprzez wdrożenie odpowiedniej profilaktyki, na którą składają się:

- stosowanie szczepień ochronnych,
- izolowanie pacjentów chorych na grypę 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. Dostępne są szczepionki trójwalentne, zawierające dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B [Makowiec-Dyrda 2016] oraz 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 [Makowiec-Dyrda 2016].

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].

Szczepienie przeciw grypie, jak każde inne szczepienie, może powodować wystąpienie niepożądanych odczynów poszczepiennych, które dzieli się na miejscowe i ogólne.

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].

W związku z częstymi zmianami antygenowymi, jakim podlegają wirusy grypy, corocznie WHO wydaje nowe zalecenia (oddzielnie dla półkuli północnej i półkuli południowej) odnośnie składu szczepionek na kolejny sezon epidemiczny, co w założeniu ma zwiększyć stopień ich dopasowania do wirusów krążących w środowisku. Tradycyjnie, w skład szczepionek trójwalentnych wchodzi po dwa szczepy wirusa grypy typu A i jeden szczep wirusa grypy typu B. Należy jednak mieć na uwadze, że w ostatnich latach, począwszy od roku 2000, w środowisku krążą równocześnie dwie różne linie wirusa grypy B [Tafalla 2016], co powoduje zmniejszenie skuteczności stosowanych szczepionek trójwalentnych. Celem zwiększenia zgodności antygenowej szczepionek z wirusami krążącymi w środowisku, a tym samym zwiększenia skuteczności ochrony przeciwko zachorowaniu na grypę, zaprojektowano szczepionki czterowalentne, zawierające 2 linie wirusa grypy typu B [Bekkat-Berkani 2016, Beran 2013, Tafalla 2016]. Począwszy od sezonu epidemicznego 2013-2014 WHO rekomenduje stosowanie szczepionek czterowalentnych [WHO 2013].

Powikłania i rokowania

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 ≥ 65 lat lub < 5 lat (zwłaszcza pierwsze 24 m.ż.),
- ciąża (zwłaszcza II i III trymestr) i pierwsze 2 tygodnie połogu,
- otyłość znacznego stopnia ($BMI \geq 40$ kg/m²),
- 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 nerwowo-mięśniowe) [Kuchar 2017].

Powikłania grypy związane są z ciężkimi postaciami klinicznymi zakażeń wirusem grypy lub procesami patologicznymi będącymi konsekwencją zakażenia wirusem grypy [Makowiec-Dyrda 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%, a u osób po 65 r.ż. sięga 1%. 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 2017].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperti kliniczni

Tabela 8. Epidemiologia populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<p>Prof. dr hab. Lidia B. Brydak Kierownik Zakładu Badania Wirusów Grypy, Kierownik Krajowego Ośrodka ds Grypy, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH</p>	<p>„Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”</p>	<p>NIZP-PZH nie ma takich danych. Rejestracja w NIZP-PZH prowadzona jest od 0 do 4 r.ż. Sezon 2018/2019 się nie skończył!</p> <p>Sezon epidemiczny 2018/19 trwa od 1.x.2018 do dnia 30.IX.2019</p> <p>Od 1.X.2018 r. do dnia 15.04.2019 zarejestrowano 835702 zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę dzieci od 0-4 r.ż. W sezonie 2017/2018 liczba zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę dzieci od 0-4 r.ż. wynosiła 1183541, co stanowi 62,41% tej populacji</p>	<p>Od stycznia 2019 do 15.04.2019 zarejestrowano 483108 zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę dzieci od 0-4 r.ż.</p> <p>GUS nie dysponuje danymi liczbowymi dzieci w wieku 2-5 r.ż. za cały 2018 rok.</p> <p>W roku 2017 w Polsce zarejestrowano 1168451 zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę dzieci w 62% populacji.</p>	<p>Odsetek dzieci objętych refundacją minimum 48% populacji dzieci od 2-5 r.ż.</p> <p>Zgodnie z danymi GUS za 2017 r. dzieci w wieku od 2-5 r.ż. jest 1507380.</p> <p>Jeżeli przyjmie się, że jest około 5% dzieci, które nie mogą się szczepić to powinno się zaszczepić 648173 dzieci.</p> <p>GUS-brak danych o liczbie dzieci 2-5 r.ż. za cały 2018r.</p>	<p>NHS England, 26.032013 The national flu immunization programme 2018/19 (NHS England Gateway, Ref:07808,</p> <p>Academy of Pediatrics Recommendation for Prevention and Control of influenza in children 2018-2019</p> <p>MMWR. August 24, 2018. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices United States 2018-2019 Influenza Season</p> <p>Public Access HHS, Daley M.F. et al. The safety of live attenuated Influenza vaccine in children and adolescents 2 through 17 years of age :A vaccine Safety Dataing Study, Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018;27(1)59-68.</p>
<p>Dr n. med. Krzysztof Skórczewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie epidemiologii zewski</p>	<p>„Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia</p>	<p>W sezonie grypowym 2018/19 (od 1.09.18 do 7.04.19) Liczba chorych na grypę wyniosła 3692199, natomiast dzieci w wieku 0-4 r.ż. 882098 CAJ</p>	<p>W 2018 roku na grypę chorowało ogółem 5239585 osób, z czego 1161314 zachorowań wystąpiło w grupie dzieci w wieku 0-4 r.ż. IBJ</p>	<p>1519013 dzieci od 20 do 60 m.ż. spośród 38422346 obywateli Polski (stan na 30.06.2017 r.) co daje 3,95%</p>	<p>NIZP-PZH; Meldunki epidemiologiczne, zachorowania i podejrzeń zachorowań na grypę w Polsce i dane demograficzne (pzh.gov.pl) Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym stan w dniu 30.06.2017 opracowanie GUS</p>

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dr n. med. Iwona Paradowska-Stankiewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie epidemiologii	„Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia	W sezonie 2018/2019r. zachorowało 874 541 tys. dzieci w wieku 0-4 lat. Dzieci w tym wieku są najliczniejszą grupą chorującą na grypę i zakażenia grypopodobne.	Zachorowania oceniane zarówno w sezonie grypowym (np. od października do końca kwietnia), czy w skali roku, wskazują na bardzo liczne zachorowania (sięgające nawet do ok. 1 miliona dzieci. Wszystkie zachorowania są nowe.	Obecnie bardzo niewiele ki odsetek osób, w tym małych dzieci korzysta z tej technologii. Zgodnie z danymi GUS, szacuję, że odsetek dzieci który mógłby skorzystać z tej technologii może sięgać 10-15%, a nawet w kolejnych latach zwiększać się do 20-30%	Szacunek na podstawie danych NIZP-PZH, GUS oraz stanu zaszczepienia w innych krajach

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 25 kwietnia 2019 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki przeciw grypowej przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce;
- Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego;
- Advisory Committee on Immunization Practices — United States;
- Infectious Diseases Society of America;
- American Academy of Emergency Medicine;
- WHO;
- Centre for Disease Prevention and Control;
- European Centre for Disease Prevention and Control;
- Government departments UK.

W toku wyszukiwania odnaleziono 8 dokumentów opisujących standardy postępowania dotyczące profilaktyki przeciw grypowej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne krajowe	
Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2016	<p>Wytyczne wymieniają trzy metody profilaktyki grypy: stosowanie szczepień ochronnych, izolowanie pacjentów chorych na grypę i przestrzeganie zasad higieny oraz stosowanie leków przeciwwirusowych. Ekspersi stwierdzają, iż najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciw grypowej, 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.</p> <p>Medyczne wskazania do szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z chorobami przewlekłymi,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety, które są lub będą w ciąży w czasie sezonu epidemicznego grypy • osoby, które ze względu na wiek bądź inne względy medyczne narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby powyżej 50. roku życia; ○ <u>dzieci od 6. do 60. miesiąca życia (do ukończenia 5 lat);</u> ○ dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia przewlekle leczone kwasem acetylosalicylowym (ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a); ○ osoby z chorobami przewlekłymi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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), ▪ osoby ze zmniejszoną odpornością (leczone immunosupresyjnie lub zakażone HIV), z chorobami nowotworowymi.
Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy na sezon 2017/2018	<p>„Ze względu na szerszą ochronę oraz porównywalne bezpieczeństwo zaleca się stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciw grypie zamiast szczepionki trójwalentnej, w sytuacji, gdy obie szczepionki są dostępne. Szczepienie z użyciem szczepionki czterowalentnej przeciw grypie zaleca się u wszystkich osób (po ukończeniu 6 miesiąca życia), które chcą uniknąć zachorowania i nie mają przeciwwskazań do szczepienia*.”</p> <p>* W sezonie 2017/2018 w Polsce dostępna jest jedna czterowalentna szczepionka przeciw grypie zarejestrowana do stosowania u dorosłych i dzieci powyżej 3 r.ż. Dzieciom od 6 m.ż. do ukończenia 3 r.ż. rekomendowane jest stosowanie dostępnej trójwalentnej szczepionki przeciw grypie</p>
Wytyczne zagraniczne	
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2019 USA	<p>Szczepienie przeciw grypie zalecane jest wszystkim osobom ≥ 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 ≥ 2 dawek szczepionki trójwalentnej lub czterowalentnej przed 1 lipca 2018 r.) pierwsza dawka powinna zostać podana naj-szybciej jak to możliwe, kiedy ty ko szczepionka będzie dostępna, tak aby druga dawka (po ≥ 4 tygodniach) mogła zostać podana przed końcem października.</p> <p>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 ≥ 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 ≥ 40 kg/m². 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 doro-słymi ≥ 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.</p> <p>W wytycznych wśród szczepionek dostępnych na terenie Stanów Zjednoczonych, zatwierdzonych przez FDA i dostępnych do stosowania u dzieci ≥ 6 m.ż. do 35 m.ż. wymieniono trzy preparaty stanowiące szczepionki czterowalentne inaktywowane: Fluarix Quadrivalent w dawce 0,5 ml (15 μg HA/podanie), FluLaval Quadrivalent w dawce 0,5 ml (15 μg HA/podanie), Fluzone Quadrivalent w dawce 0,25 ml (7,5 μg HA/podanie). Ponadto wskazano, że u dzieci ≥ 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).</p> <p>Ponadto wytyczne zaznaczają, że w sezonie 2018–2019 rekomendowane są szczepionki zarówno inaktywowane (IIV) jak i rekombinowane RIV czy LAIV4. <u>Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki.</u> ACIP podkreśla, iż będzie nadal przeglądać dane dotyczące skuteczności LAIV4, w miarę ich dostępności, z tego względu, że skuteczność ulepszonej szczepionki LAIV4 zawierającej A / Słowenia / 2903/2015 wirusy podobne do grypy A (H1N1) pdm09 nie jest jeszcze dokońca poznana.</p> <p>IV = inaktywowana szczepionka przeciw grypie, RIV = rekombinowana szczepionka przeciwko grypie, LAIV = żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie</p>
European Centre for Disease and Control Prevention (ECDCP) 2017/2018 USA	<p>Rekomendacje koncentrują się na zaleceniach dotyczących stosowania szczepionek w zapobieganiu i zwalczaniu grypy w sezonie 2017-18 w Stanach Zjednoczonych. Zaleca się rutynowe coroczne szczepienia przeciw grypie wszystkim osób w wieku ≥ 6 miesiąca życia bez przeciwwskazań. <u>Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki dla osób, dla których dostępny jest więcej niż jeden zalecany produkt objęty licencją.</u> Wśród rekomendowanych szczepionek znajdują się także szczepionki czterowalentne.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wszystkie osoby w wieku ≥ 6 miesięcy bez przeciwwskazań powinny być szczepione co roku. Jednak szczepienie mające na celu zapobieganie grypie jest szczególnie ważne dla osób, które są narażone na zwiększone ryzyko ciężkich powikłań związanych z grypą i wizytami ambulatoryjnymi lub szpitalnymi związanymi z grypą. Gdy podaż szczepionki jest ograniczona, w pierwszej kolejności powinny być zaszczepione osoby o zwiększonym ryzyku powikłań medycznych związanych z ciężką grypą, które nie mają przeciwwskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszystkie dzieci w wieku od 6 do 59 miesięcy; • wszystkie osoby w wieku ≥ 50 lat; • dorośli i dzieci z przewlekłą chorobą płuc (w tym astmą) lub układem krążenia (z wyjątkiem izolowanego nadciśnienia tętniczego), chorobami nerek, wątroby, zaburzeniami neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi (w tym cukrzyca); • osoby z obniżoną odpornością z jakiegokolwiek przyczyny (w tym immunosupresji wywołanej przez leki lub zakażenie wirusem HIV); • kobiety, które są lub będą w ciąży w czasie sezonu grypowego; • dzieci i młodzież (w wieku od 6 miesięcy do 18 lat), które otrzymują leki zawierające aspirynę lub salicylany i które mogą być zagrożone wystąpieniem zespołu Reye'a po zakażeniu wirusem grypy; • mieszkańcy domów opieki i innych placówek opieki długoterminowej; • Indianie amerykańscy / tubylcy Alaski; • osoby, które są wyjątkowo otyłe (BMI ≥ 40). <p>https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/vaccination-strategies</p>
<p>Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2018/2019 Wielka Brytania</p>	<p>W sezonie grypowym 2018-2019 szczepienie przeciwko grypie jest rekomendowane dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci w wieku 2-9 lat (do dnia 31 sierpnia 2018 r.), • dzieci w wieku szkolnym uczęszczających do szkół podstawowych, • osób > 6 m.ż. do < 65 r.ż. z grup ryzyka: • kobiet w ciąży, • osób ≥ 65 r.ż., • osób przebywających w domach opieki długoterminowej, • opiekunów, • pracowników służby zdrowia (GB 2018). <p>Ekspert rekomendują, aby wszystkim dzieciom bez przeciwwskazań do szczepienia podawać jako szczepionkę z wyboru czterowalentną szczepionkę żywą atenuowaną (QLAIV). Dodatkowo, jak podkreślają eksperci dobra skuteczność szczepionki u dzieci występuje już po podaniu jednej dawki szczepienia. Donosowa forma szczepienia sprawia, że szczepionki LAIV są powszechnie stosowane u dzieci i akceptowane przez rodziców i opiekunów, a ze względu na replikację wirusa w drogach oddechowych naśladowującą naturalną drogę zakażenia mogą one wywoływać wyższy poziom odpowiedzi immunologicznej aniżeli szczepionki inaktywowane. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez National Health Services w Wielkiej Brytanii w sezonie grypowym 2018-2019 dostępne są szczepionki QLAIV oraz QIV. LAIV nie jest licencjonowany dla dzieci poniżej 2 lat. Zagrożone dzieci w wieku powyżej sześciu miesięcy mogą otrzymać odpowiednią czterowalentną inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie (QIV). Dla dzieci od 2 do 5 lat rekomendowana jest szczepionka LAIV, jeśli występują przeciwwskazania QIV jest rekomendowana.</p>
<p>National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2018/2019 Kanada</p>	<p>Szczepieniem przeciwko grypie w sezonie zachorowań 2018-2019 należy objąć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby z grup ryzyka wystąpienia powikłań lub hospitalizacji związanych z grypą: <ul style="list-style-type: none"> - 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, mukowicydozą 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 (wskaznik 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 ≥ 65 lat, - ludność rdzenną, • osoby stanowiące źródło zakażenia dla osób o wysokim ryzyku ich rozwoju: <ul style="list-style-type: none"> - 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 ≥ 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), <ul style="list-style-type: none"> o inne: - osoby zapewniające podstawowe usługi społeczne, - osoby mające bezpośredni kontakt podczas uboju ze zwierzętami zakażonymi ptasią grypą (Vaudry 2018). <p>Wśród dzieci w wieku 6-23 miesięcy zaleca się stosowanie czterowalentnej szczepionki inaktywowanej, natomiast jeśli nie jest ona dostępna szczepionkę trójwalentną inaktywowaną, zawierającą 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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	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.
WHO 2018/2019 Świat	<p>W okresie od lutego do września 2018 r. Występowało znaczne zróżnicowanie w dominującym typie wirusa krążącego w różnych regionach. W wielu krajach dominowały wirusy grypy A (H1N1) pdm09. Wirusy A (H3N2) dominował tyko w niektórych krajach, a wirusy grypy B rozprzestrzeniły się szeroko w większości krajów na świecie..</p> <p>WHO zaleca stosowanie czterowalentnych szczepionek na rok 2019 zawierających następujące szczepy wirusów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wirus A / Michigan / 45/2015 (H1N1) pdm09-podobny; • wirus podobny do A / Switzerland / 8060/2017 (H3N2); • wirus podobny do B / Colorado / 06/2017 (linia B / Victoria / 2/87); • wirus typu B / Phuket / 3073/2013 (linia B / Yamagata / 16/88). <p>Ponadto w przypadku trójwalentnych szczepionek WHO zaleca, aby zawierały one następujące szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wirus A / Michigan / 45/2015 (H1N1) pdm09-podobny; • wirus podobny do A / Switzerland / 8060/2017 (H3N2); i • wirus podobny do B / Colorado / 06/2017 (linia B / Victoria / 2/87). <p>WHO zaleca coroczne szczepienia dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży na każdym etapie ciąży, • dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, • osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat), • osoby z przewlekłymi schorzeniami, • pracownicy służby zdrowia. <p>https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_south/en/</p>
American Academy of Pediatrics (AAP) 2018/2019 USA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coroczne szczepienie przeciwko grypie jest zalecane dla wszystkich dzieci powyżej 6 miesiąca życia. 2. Dla dzieci, jako opcję pierwszego wyboru, zaleca się stosowanie szczepionki trójwalentnej lub czterowalentnej inaktywowanej. Skuteczność szczepionki z żywym, atenuowanym wirusem przeciwko A (H1N1) okazała się być gorsza w poprzednim sezonie grypowym, a skuteczność w nadchodzącym sezonie grypowym jest nieznana. 3. 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. 4. Wszystkie szczepionki przeciw grypie na sezon 2018–2019 zawierają szczepy wirusa A (H1N1), który jest podobny do wirusa zawartego w szczepionkach na sezon 2017–2018. Natomiast szczepy zawarte w szczepionkach trójwalentnych i czterowalentnych na sezon 2018–2019 przeciwko wirusowi grypy A (H3N2) i B (linia Victoria) różnią się od tych które zawierały szczepionki na sezon 2017–2018. 5. Trójwalentne szczepionki powinny zawierać szczepy wirusów: A (Michigan / 45/2015 [H1N1]) wirus pdm09-podobny, A (Singapur / INFIMH-16-0019 / 2016 [H3N2]) - jak wirus (zaktualizowany) i wirus grypy B (Colorado / 60/2017) (Linia B / Victoria; zaktualizowana). Szczepionki czterowalentne powinny zawierać dodatkowy szczep wirusa B (Phuket / 3073 / 2013– jak wirus; Linia B / Yamagata).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne krajowe i 6 wytycznych zagranicznych dotyczących profilaktyki grypy. Wszystkie wytyczne zalecają rutynowe coroczne szczepienia przeciw grypie wszystkich osób w wieku ≥ 6 miesiąca życia bez przeciwwskazań. Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki dla osób, dla których dostępny jest więcej niż jeden zalecany produkt objęty licencją.

Eksperti z Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy na sezon 2017/2018 zalecają szczepienie z użyciem szczepionki czterowalentnej, przeciw grypie zamiast szczepionki trójwalentnej, w sytuacji, gdy obie szczepionki są dostępne. Szczepienie z użyciem szczepionki czterowalentnej przeciw grypie zaleca się u wszystkich osób (po ukończeniu 6 miesiąca życia), które chcą uniknąć zachorowania i nie mają przeciwwskazań do szczepienia.

Eksperti JCVI rekomendują, aby wszystkim dzieciom bez przeciwwskazań do szczepienia podawać jako szczepionkę z wyboru czterowalentną szczepionkę żywą atenuowaną (QLAIV).

ACIP w sezonie 2018-2019 rekomenduje szczepionki zarówno inaktywowane (IIV) jak i rekombinowane RIV czy LAIV4. Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki.

AAP wskazuje, że u dzieci, jako opcję pierwszego wyboru, zaleca się stosowanie szczepionki trójwalentnej lub czterowalentnej inaktywowanej.

NAC rekomenduje u dzieci w wieku 6-23 miesięcy zastosowanie czterowalentnej szczepionki inaktywowanej, natomiast jeśli nie jest ona dostępna, szczepionki trójwalentne inaktywowane, zawierające 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.

W rekomendacjach eCDCP wśród rekomendowanych szczepionek znajdują się także szczepionki czterowalentne, brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki dla osób, dla których dostępny jest więcej niż jeden zalecany produkt objęty licencją.

Dodatkowo w Komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019 odnaleziono informację dotyczącą zaleceń stosowania szczepień przeciwko grypie. Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 10. Szczepienia zalecane- Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego

Szczepienie przeciw:	Szczególnie zalecane:	Uwagi
<p>GRYPPIE – domięśniowo lub podskórnie (według wskazań producenta szczepionki)</p>	<p>1. W związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) osobom po transplantacji narządów; 2) przewlekle chorym dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawałach serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego; 4) dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekle salicylanami; 5) dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym; 6) kobietom w ciąży lub planującym ciążę. <p>2. W związku z przesłankami epidemiologicznymi – wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w szczególności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>zdrowym dzieciom w wieku od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6 do ukończenia 60 miesiąca życia);</u> 2) osobom w wieku powyżej 55 lat; 3) osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6 miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekle chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień); 4) pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna; 5) pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekle chorym lub osobom w podeszłym wieku, w szczególności przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych, placówkach pielęgnacyjnoopiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz leczenia uzależnień. 	<p>Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki. Szczepionki są ważne tylko jeden sezon epidemiczny ze względu na co sezonowe zmiany składu według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia. Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia ze względu na szerszy zakres ochrony przed wirusem grypy typu B, zaleca się stosowanie szczepionek 4-walentnych.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Lidia B. Brydak Kierown k Zakładu Badania Wirusów Grypy, Kierown k Krajowego Ośrodka ds Grypy, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH					
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Co sezonowe szczepienia przeciwko grypie	Brak danych w NIZP-PZH za 2018 r. NIZP-PZH prowadzi rejestr latami. W 2017 r % zaszczepionej populacji w przedziale wieku od 6 mż - 4 rż wynosił 0,53% przy populacji 1888779.	43% populacji dzieci w wieku od 2-5 rż	Szczepienia przeciwko grypie to najtańsza metoda zapobiegana grypie	najskuteczniejsza metoda zapobiegna grypie	Skutki powikłań pogrypowych należy rozpatrywać nie tylko w aspekcie utraty zdrowia, wielonarządowych powikłań pogrypowych nie jedn krotnie doprowadzających do zgonu, ale również wymiernych, policzalnych skutków ekonomicznych (www.opzg.pl). Dzieci odgrywają bardzo ważną rolę w rozprzestrzenianiu się wirusa w otoczeniu, udowodniły to liczne badania np.: Reichert TA et al. N.Engl. Med.2001:43,889-896. NHS England, 26.032013 The national flu irrrmmization programme 2018/19 (NHS England Gateway, Ref:07808), Academy of Pediatrics Recommendation for Prevention and Control of influenza in children 2018-2019 MMWR.August 24,2018.Preventi on and Contro of Seasonal Influenza with Vaccines Recom mendations of the Advisory Committee on Immunization Practices United States 2018-2019 Influenza Season Public AccessHHS, Daley M.F at-all. The safety of live attenuated Influenza vaccine in children and adolescences 2 through 17 years of age :A vaccine Safety Dataling Study, Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018:27(1)59-68.

Dr n. med. Krzysztof Skórczewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie epidemiologii					
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Szczepionka VaxigripTetra Sezon grypowy 2018/19	Łącznie wyszczepialność na poziomie 3,4% populacji Polski			<input type="checkbox"/>	Szczepionka czterowalentna posiada zwiększoną skuteczność porównani do trójwalentnej uwzględnienie drugiej linii wirusa grupy B. „Co wiadomo o skuteczności 4 walentnej szczepionki przeciwko grypie?” E. Kuchar 18.12.2017 mp.pl
Szczepionka Influvac Tetra Sezon grypowy 2018/19				<input type="checkbox"/>	
Szczepionka Influvac Sezon grypowy 2018/19				<input type="checkbox"/>	
Dr n. med. Iwona Paradowska-Stankiewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie epidemiologii					
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Szczepienie w iniekcji	ok. 3,4% (dotyczy całej populacji naszego Kraju)	20%	x	x	szczepionka zabezpiecza przed zachorowaniem w okresie jednego sezonu grypowego
Leczenie objawowe	90%-100%	70%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leczenie wspomagające
Antybiotyki	80%	20%	<input type="checkbox"/>	x	Wyłącznie w przypadku nadkażeń bakteryjnych/powikłań
Hospitalizacja – wspomagany oddech, leki przeciwwirusowe, celowane, import docelowy, diagnostyka PCR	nieznany	znacząco mniejszy,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Konieczność

Tabela 12. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Lidia B. Brydak Kierownika Krajowego Ośrodka ds Grypy, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH	D n. med. Krzysztof Skórczewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie epidemiologii	Dr n. med. Iwona Paradowska-Stankiewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie epidemiologii
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	-brak większej akceptacji lekarzy dla tej formy profilaktyki -brak znajomości lekarzy o prawnym obowiązku zalecania szczepień Dz. U. Nr 234.poz1570-Ustawa o zwalczeniu zakażeń i chorób zakaźnych, która weszła w życie 1 stycznia 2009r -niedostateczna wiedza o powikłaniach pogrypowych i kosztach, nie tylko w	Obecnie dostępne opcje szczepień przeciwko grypie w Polsce to szczepionki podawane domięśniowo lub głęboko podskórnie. Stanowi to element mogący wywoływać obawy i strach przed iniekcją/szczepieniem zarówno u dzieci, jak również w niektórych przypadkach u ich rodziców (ruchy antyszczepionkowe i wzbudzanie obaw przed NOP). Coroczna powtarzalność szczepień wraz ze strachem przed iniekcją może być zatem czynnikiem wpływającym negatywnie na poziom wyszczepialności.	Grypa jest chorobą wirusową, jednak często włączane jest leczenie przeciwbakteryjne, antybiotykami. Nie jest ono w wielu przypadkach uzasadnione. Dużym problemem jest nieszczepienie populacji, w tym w określonych grupach ryzyka np. dzieci, osób z przewlekłymi chorobami, personelu medycznego, osób starszych, czy kobiet ciężarnych. W sezonie 2018/2019 stan zaszczepienia populacji polskiej wynosił 3,4%, co plasuje nasz kraj na jednym z ostatnich miejsc pod tym względem w Europie. Skutkiem niskiego stanu zaszczepienia

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Lidia B. Brydak Kierownika Krajowego Ośrodka ds Grypy, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH	D n. med. Krzysztof Skórczewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie epidemiologii	Dr n. med. Iwona Paradowska- Stankiewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie epidemiologii
	indywidualnym przypadku ale w skali całego kraju -mylenie grypy z przeziębieniem -brak refinansowania kosztów procedury szczepień pacjentów dla lekarzy POZ -oczekiwanie, że szczepienie zabezpieczy przed wszystkimi infekcjami górnych dróg oddechowych (nierealne, gdyż wirusów dróg oddechowych jest ponad 200 typów) -konieczność powtarzania szczepienia co sezon epidemizny - lęk przed niepożądanymi odczynami poszczepiennymi		utrzymującego się od wielu lat jest powszechna podatność na zakażenie i zachorowanie wywołane wirusem grypy. Sądzę, że dużym problem w obecnej sytuacji jest także brak świadomości w społeczeństwie jak poważną chorobą jest grypa. Częściowo wynika to z faktu utożsamiania grypy z innymi infekcjami grypopodobnymi, określanymi jako przeziębienia, a wywołanymi przez jeden z 200 wirusów oddechowych. Zwykle taka choroba przebiega z nagłym początkiem i silnymi objawami ze strony układu oddechowego, a następnie po kilku dniach objawy są łżejsze i organizm powraca do zdrowia. W przypadku grypy trzeba liczyć się z cięższym przebiegiem, powikłaniami, hospitalizacją a nawet zgonami.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	-wpisanie szczepień przeciwko grypie w grupie dzieci od 2- 5 rż do kalendarza szczepień jako obowiązkowe, jedynie w przypadku braku przeciwwskazań medycznych -szczepienie dzieci podczas wizyt lekarskich -szczepienie dzieci podczas pobytu w szpitalu -szczepienie dzieci w żłobkach, domach małego dziecka, przedszkolach, dodatkowe preferencje szczepionych dzieci do przyjęcia do żłobków, przedszkoli	Z uwagi na fakt, że grypa jest chorobą wysoce zakaźną, jej rozprzestrzenianie się wśród hospitalizowanych pacjentów jest problemem wpływającym na długość hospitalizacji oraz ilość występujących pow. kłań. Jednym z możliwych rozwiązań jest stworzenie warunków uniemożliwiających/utrudniających przenoszenie zakażenia między pacjentami. W szczególności dotyczy to wymogów infrastrukturalnych dla możliwości izolacji/kohortacji pacjentów. W chwili obecnej brakuje dedykowanych, jednoznacznych uregulowań prawnych w tym obszarze.	Refundacja, edukacja, informacja, szerszy dostęp.
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	- dywagacje osób nie kompetentnych, która szczepionka jest lepsza? -aktywność ruchów antyszczepionkowych	Szczepionka Fluenz tetra, jest szczepionką żywą, atenuowaną. Stanowi to o mniejszym profilu bezpieczeństwa zastosowania w stosunku do obecnie dostępnych na rynku szczepionek zawierających rozszczepiony wirion. Osoby szczepione powinny być uprzedzone o możliwości przeniesienia wirusa na osoby o obniżonej odporności, np. biorców szpiku kostnego. Ponadto, zgodnie z ChPL, należałoby informować o zakazie stosowania kwasu acetylosalicylowego przez 4 tygodnie po szczepieniu — możliwość wystąpienia zespołu Reye'a	Omawiana technologia jest nowością w naszym kraju. Potencjalny problem może wynikać z braku świadomości na ten temat.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją	- nie widzę możliwości nadużyć	Problemem może być nieuprawnione lub samodzielne przyjmowanie/podawanie szczepionki. Łatwość użycia może skłaniać do ryzykownych zachowań w szczególności rodziców, którzy weszli w posiadanie szczepionki.	Nie dostrzegam.

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Lidia B. Brydak Kierownika Krajowego Ośrodka ds Grypy, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH	D n. med. Krzysztof Skórczewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie epidemiologii	Dr n. med. Iwona Paradowska- Stankiewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie epidemiologii
ocenianej technologii?			
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	-dzieci przebywające w żłobkach, domach małego dziecka, przedszkolach -dzieci ,które ze względów medycznych nie mogą być szczepione -rodzeństwo, członkowie rodzin w tym zwłaszcza osoby starsze	Brak danych	Tak, wskazana grupa targetowa - dzieci są taką grupą. Wynika to z faktu nieinwazyjnej metody podania szczepionki.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	nie jest i wiadomo	Dzieci z ciężką astmą. Dzieci z zaburzeniami odporności (immunosupresja).	Pozostałe grupy wieku.
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych	- zdrowe małe dzieci do 5 r.ż nie mają dobrze wykształconego układu immunologicznego i powinny być zaklasyfikowane do grupy podwyższonego ryzyka i powinny być w pierwszym rzędzie szczepione przeciwko grypie co sezon epidemiczny -dzieci poniżej 5r.ż mają najwyższy wskaźnik przyjeżdż do szpitala z powodu infekcji grypowej ze wszystkich grup wiekowych -małe dzieci odgrywają ważną rolę w szerzeniu zakażenia wirusem grypy - przeprowadzone analizy ekonomiczne udowadniają, że szczepienie dzieci przynosi korzyści zarówno zdrowotne jak i ekonomiczne -zabezpieczenie przed powikłaniami pogrypowymi, które niejednokrotnie mogą być nieodwracalne lub zakończyć się zgonem -dobra skuteczność szczególnie po jednej dawce - większa akceptowalność u dzieci, ich rodziców i opiekunów po podaniu donosowym szczepionki	Możliwe podniesienie poziomu wyszczepialności wśród dzieci przeciwko grypie, związane z nieinwazyjną metodą podawania szczepionki. Jest to szczególnie istotne biorąc pod uwagę fakt, że dzieci (zwłaszcza te w wieku poniżej 5 lat) są szczególnie podatne na infekcję grypą i jej powikłania, takie jak zapalenie płuc. Ponadto dzieci w tym wieku odgrywają główną rolę w przenoszeniu wirusów grypy, ponieważ nabywają i uwalniają większe ilości wirusa niż dorośli.	- niski stan zaszczepienia dzieci, czyli powszechna podatność na zachorowanie, - najliczniejsza grupa wśród chorujących, - dogodna metoda podania, całkowicie nieinwazyjna, bezbolesna, niestresująca,
b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych	-	Zarówno Advisory Committee on Immunization Practices (USA), jak i państwa takie jak na przykład Finlandia, określają szczepionki żywe atenuowane (LAIV) jako alternatywne dla szczepień dotychczas stosowanych, a nie jako rekomendowane z pierwszeństwem zastosowania.	- nie dostrzegam
Inne uwagi.	Dnia 11 marca 2019r. Światowa Organizacja Zdrowia opublikowała Globalną Strategię Grypy na lata 2019-2030, której celem jest ochrona populacji ludzkiej we		Brak uwag.

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Lidia B. Brydak Kierownika Krajowego Ośrodka ds Grypy, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH	D n. med. Krzysztof Skórczewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie epidemiologii	Dr n. med. Iwona Paradowska-Stankiewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie epidemiologii
	wszystkich krajach świata przed gripą. Oprócz monitoringu krążących wirusów WHO zaleca cosezonowe szczepienia przeciw grypie jak największej liczby populacji jako najskuteczniejszej metodzie zapobiegania grypie, a szczególnie dla osób z grup podwyższonego ryzyka i pracowników ochrony zdrowia. Dyrektor Generalny WHO podkreślił, że nie należy pytać czy będzie pandemia grypy ale kiedy będzie ?		

3.5. Refundowane technologie medyczne

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 (NIZP-PZH 2018).

Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) dostępnych w aptece na receptę znajduje się jedna szczepionka przeciw grupie – produkt leczniczy VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka podawana we wstrzyknięciu, finansowana w zakresie wskazania refundacyjnego „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” w ramach odrębnej grupy limitowej „247.0, Szczepionki przeciw grypie”.

Tabela 13. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	05909991302108	35,83	37,62	45,76	50%	22,88

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • szczepionki trójwalentne żywe atenuowane (TLAIV) • brak szczepienia/placebo • szczepionki inaktywowane QIV lub TIV 	<p>„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.</p> <p>Należy jednak podkreślić, że wytyczne kliniczne wskazują, że szczepionki QIV powinny być stosowane w grupie dzieci ≥ 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 Fluencz 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). 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 Fluencz Tetra® w analizie klinicznej należy liczbę komparatorów poszerzyć, by umożliwić pośrednie wnioskowanie na podstawie dowodów dla TLAIV i przyjąć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).” 	<p>Wybór szczepionki trójwalentnej żywej atenuowanej (TLAIV), brak szczepienia/placebo i szczepionek inaktywowanych – QIV lub TIV jako komparatorów uznano za zasadny.</p> <p>Jako komparatory dla QLAIV w polskich warunkach należy przyjąć brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych) oraz czterowalentne szczepionki inaktywowane (QIV, stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, nieobjęte refundacją we wnioskowanej populacji, komparator dodatkowy).</p> <p>Według dr med. K. Skórczewskiego do aktualnie stosowanych technologii medycznych należą: VaxigripTetra, Influvac Tetra, Influvac.</p>

Komentarz AOTMiT

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV) lub brakiem szczepienia/placebo.

Wnioskodawca dokonał porównania QLAIV vs TLAIV; LAIV vs brak szczepienia/placebo i TLAIV vs TIV.

Wnioskodawca założył, że „szczepionka QLAIV jest co najmniej tak samo skuteczna jak trójwalentne szczepionki LAIV, co wynika z obecności dodatkowego szczepu wirusa typu B w stosunku do szczepionki trójwalentnej, założenie skuteczności szczepionki Fluencz Tetra® na poziomie skuteczności starszych szczepionek trójwalentnych można traktować jako podejście konserwatywne.”

Przy braku bezpośrednich/pośrednich dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania QLAIV w porównaniu do placebo/braku szczepienia, stwierdzenie „Analiza kliniczna (AKL Fluencz Tetra® 2019) wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluencz Tetra®, a brakiem szczepienia (...)” jest wątpliwe. Jednocześnie należy wskazać, że w CHPL dla produktu Fluencz Tetra zaznaczono, iż „Dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluencz odnoszą się również do produktu Fluencz Tetra, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa”.

W związku z powyższym 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*).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

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

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> zdrowe dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia (2 do 5 lat), bez przeciwwskazań do szczepienia produktem leczniczym Fluencz 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 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia (2 do 5 lat) z przeciwwskazaniami do szczepienia produktem leczniczym Fluencz Tetra® określonymi w ChPL[^] dzieci z innych grup wiekowych (<24 miesiąca życia lub >60 miesiąca życia) dorośli 	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> szczepionka czterowalentna żywa atenuowana (QLAIV), podawana donosowo, zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluencz Tetra®/Flumist Quadrivalent® szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV) – Fluencz®/Flumist® (badania umożliwiające porównanie z brakiem szczepienia/placebo lub TIV) 	<ul style="list-style-type: none"> QLAIV niezgodna z zaleceniami dla półkuli północnej Szczepionki, w których procesie produkcyjnym wykorzystywano Master Donor Strains pochodzące z tzw. linii wi-rusów rosyjskich Russian-backbone LA-IV, (A/Russian/134/57 (H2N2) i B/USUR/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). 	Zgodnie z ChPL Fluencz Tetra®
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluencz®/Flumist®, szczepionka czterowalentna inaktywowana (QIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej, szczepionka trójwalentna inaktywowana (TIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej, 	<ul style="list-style-type: none"> szczepionka monowalentna, bivalentna TLAIV, TIV, QIV niezgodne z zaleceniami dla półkuli północnej 	Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> brak szczepienia/PBO 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> dla porównania QLAIV vs TLAIV: ocena immunogenności (GMT, GMFR, stosunek GMT, serokonwersja/seroodpowiedź, seroprotekcja), ocena skuteczności klinicznej, ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane spodziewane, ang. <i>solicited</i>, oraz zdarzenia pojawiające się spontanicznie w okresie 28 dni obserwacji po szczepieniu, ang. <i>unsolicited</i>, ciężkie zdarzenia niepożądane, SAEs, i przypadki wystąpienia przewlekłych chorób w okresie 180 dni po szczepieniu) dla porównania QLAIV vs QIV lub PBO/brak szczepienia oraz TLAIV vs TIV lub PBO/brak szczepienia: ocena skuteczności klinicznej (zmniejszenie ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego i powikłań ze strony układu oddechowego, efektywność szczepionki, przeżycie całkowite, jakość życia), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane po podaniu szczepionki) badania bez randomizacji oceniające QLAIV: ocena skuteczności (efektywność szczepionki, grypa potwierdzona wirusologicznie), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie okresu obserwacji po podaniu szczepionki) 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż uwzględniane punkty końcowe 	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Fluenz Tetra – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, w formie pełnotekstowej Poszerzona ocena – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej, prezentujące porównania: <ul style="list-style-type: none"> -TLAIV vs TIV -TLAIV vs QIV -TLAIV vs brak szczepienia/PBO Przeglądy systematyczne: z metaanalizą danych włączonych badań, opracowania bez metaanalizy, ale ukierunkowane na ocenę QLAIV w populacji dzieci; W przypadku braku PS spełniających powyższe założenia poszukiwano 	<ul style="list-style-type: none"> Badania RCT prezentujące porównanie TIV vs PBO lub QIV vs PBO Badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne Opracowania, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny Przeglądy systematyczne oceniające QLAIV w populacji osób dorosłych 	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	przeглядów systematycznych z metaanalizą oceniających TLAIV w porównaniu do szczepionki inaktywowanej albo placebo/braku szczepienia, w populacji dzieci, z uwzględnieniem wyników w obrębie populacji dzieci w wieku 24 miesięcy do 60 miesięcy (2 do 5 lat)		

^A Przeciwwskazania do podania szczepionki Fluencz Tetra na podstawie ChPL Fluencz 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 Fluencz Tetra nie jest przeciwwskazany do stosowania u osób z bezobjawowym zakażeniem HIV ani u osób otrzymujących miejscowo/wzięwnie 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 Fluencz Tetra nie należy podawać dzieciom ani młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials)

Jako datę wyszukiwania podano 25 stycznia 2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 08.04.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawca nie odnalazł badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV) lub placebo/brak szczepienia. Do raportu Wnioskodawca włączył następujące badania:

Badania RCT:

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

Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił także wyniki badania bez randomizacji – wyniki dla QLAIV:

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

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Block 2012 (NCT01091246)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>MedImmune</p>	<p>-podwójne zaślepienie, prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym</p> <p>- Skala Jadad: 5/5;</p> <p>- Liczba ośrodków: 97 (USA);</p> <p>- Okres obserwacji: różny – miano przeciwciał oceniano po 1 dawce szczepionki wśród pacjentów 9-17 lat oraz po miesiącu od 2 dawki szczepionki w przypadku dzieci w wieku 2-8 lat</p> <p>- Analiza statystyczna: Ocena średniego miana przeciwciał została przedstawiona w postaci wartości średniej geometrycznej miana przeciwciał po podaniu szczepionki (GMT) oraz wielokrotności wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu (GMFR)</p> <p>Analiza w podgrupach: autorzy przedstawili wyniki skuteczności w podgrupie uczestników, którzy wyjściowo byli seronegatywni</p> <p>- Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority, superiority</i></p> <p>Interwencja i komparatory: Czterowalentna szczepionka żywa atenuowana (QLAIV) zawierała szczepy: -A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007 -A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007 -B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004 -B/Yamagata – B/Florida/4/2006 Trójwalentna szczepionka inaktywowana Yam (TLAIV Yam) zawierała szczepy: -A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007 -A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007 -B/Yamagata – B/Florida/4/2006 Trójwalentna szczepionka inaktywowana Vic (TLAIV Vic) zawierała szczepy: -A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007 -A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007 -B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004 Wszystkie podawane szczepionki zawierały 107,0±0,5 jednostek danego szczepu wirusa, dostarczanych do organizmu osoby szczepionej przez aplikację 0,1 ml aerozolu do każdego nozdrza. Wszystkie szczepionki trójwalentne stosowane były w identycznej postaci, dzięki czemu możliwe było utrzymanie zaślepienia. Dzieci w wieku 2-8 lat otrzymywały 2 dawki szczepionki w odstępie miesiąca, pozostali (9-17) 1 dawkę. QLAIV, N = 1085 TLAIV*, N = 723 * dane połączonych ramion dla obu wariantów szczepionki trójwalentnej</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek 2-17 lat;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- upośledzenie układu odpornościowego</p> <p>- przewlekłe schorzenia skutkujące hospitalizacją w ciągu roku poprzedzającego badanie</p> <p>- zmiana przyjmowanych leków lub przepisane nowych opartych na immunoglobulinach, lub otrzymanie preparatów krwiopochodnych w ciągu 90 dni poprzedzających badanie</p> <p>- przepisane szczepionek, leków eksperymentalnych, leków przeciwwirusowych z aktywnością względem wirusa grypy oraz salicylanów w poprzednim miesiącu</p> <p>- ciąża lub karmienie piersią</p> <p>- aktywne ostre schorzenia, w tym z gorączką</p> <p>- dzieci z astmą w wywiadzie, oraz dzieci < 5 roku życia z nawracającymi świstami oddechowymi</p>	<p>- średnie miano przeciwciał, GMT; TLAIV vs QLAIV</p> <p>- średnie miano przeciwciał, GMFR; TLAIV vs QLAIV</p> <p>- odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał \geq 32</p> <p>- odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi</p> <p>-bezpieczeństwo</p>
<p>Belshe 1998 (Belshe 1998, Belshe 2000)</p>	<p>Prospektywne badanie z randomizacją podwójnie zaślepienie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>-wiek 15-71 miesięcy</p> <p>-dobry stan zdrowia</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <p>-wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> granty (N01-AI-45250, N01-AI-45248, N01-AI-45251, N01-AI-25135, N01-AI-45252, and N01-AI-45249) z National Institutes of Health oraz Aviron</p>	<p>Okres obserwacji: 2 sezony grypowe ²</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>liczba ośrodków: wieloośrodkowe</p> <p>Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym: 1070 vs 532</p> <p>Interwencja i komparatory:</p> <p>TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (<i>Aviron</i>) zawierająca szczepy:</p> <p>1. sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/Texas/36/91-like (H1N1) • A/Wuhan/359/95-like (H3N2) • B/HongKong/330/2001 <p>każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^{6,7} jednostek danego szczepu wirusa; szczepionka podawano donosowo 1 lub 2 dawki (kohorty badania); 2 dawka była podawana około 60 dni po 1 (± 14 dni)</p> <p>2. sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/Shenzhen/227/95 (H1N1) • A/Wuhan/359/95-like (H3N2) • B/Harbin/7/94 <p>każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^{7,0} jednostek danego szczepu wirusa; w 2. sezonie podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub PBO, zgodnie z wyjściowym przypisaniem do grup</p> <p>PBO: płyn omocznioowy jajka, zawierający sacharozę, fosforany i glutaminian, który był pod względem wyglądu i zapachu nierozróżnialny ze szczepionką</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przewlekła choroba, która jest wskazaniem do zastosowania szczepionki inaktywowanej - alergia na jajka 	<p>wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> -przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie)
<p>Bergen 2004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> MedImmune Vaccines (dostarczył szczepionki)</p>	<p>Prospektywne badanie z randomizacją podwójnie zaślepienie</p> <p>Okres obserwacji: 1 sezon grypowy (2000/2001)</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Skala Jadad: 3</p> <p>liczba ośrodków: wieloośrodkowe (31)</p> <p>Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym: 6473 vs 3216</p> <p>Interwencja i komparatory:</p> <p>TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (<i>MedImmune Vaccines</i>) zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/Beijing/262/95 (H1N1) • A/Sydney/05/97 (H3N2) • B/Yamanashi/166/98 <p>każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10⁷ jednostek danego szczepu wirusa; u dzieci w wieku < 9 lat podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 28-42 dni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 1-17 lat - dobry stan zdrowia <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczepienie trójwalentną szczepionką przeciw grypie (szczepu przewidziane na sezon 2000/2001) - otrzymanie żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu 1 mies. przed włączeniem lub szczepionki inaktywowanej w ciągu 2 tyg. przed włączeniem - alergia na jajka lub astma w wywiadzie - gorączka (> 37,8°C mierzone doustnie) lub choroba układu oddechowego w ciągu 72 godz. przed włączeniem - niedobór odporności lub przyjmowanie leków immunosupresyjnych. 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> -rodzaj diagnozy przypisanej pacjentom (punkt końcowy nieuwzględniony w analizach) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> -bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bracco 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Vaccines Research and MedImmune</p>	<p>PBO: w postaci płynu omocznowego, zawierającego bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy</p> <p>Prospektywne badanie z randomizacją podwójnie zaślepienie Okres obserwacji: 2 sezony grypowe (2001 i 2002 r.) Skala Jadad: 5 Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> liczba ośrodków: 35 (Południowa Afryka, Brazylia, Argentyna) Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym: 1067 vs 1064 vs 526 vs 5434 Interwencja i komparatory: TLAIV trójwartelna szczepionka żywa atenuowana (<i>MedImmune</i> i <i>Wyeth</i>) zawierająca szczepki: 1 sezon: szczepionka <i>Wyeth Vaccines</i> każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7\pm 0,5}$ jednostek danego szczepu wirusa podawano donosowo 1 lub 2 dawki (dwie wyodrębnione grupy badania) 2 sezon: szczepionka <i>Wyeth Vaccines</i> dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7\pm 0,5}$ jednostek danego szczepu wirusa podawano donosowo 1 dawkę, zgodnie z pierwszą dawką otrzymaną podczas pierwszego sezonu PBO: w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (PBOs) lub postaci pomocniczych składników szczepionki (bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy, arginina, hydrolizowana kwasem żelatyna świńska i płyn omocznowy) (PBOe)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 6 do < 36 miesięcy - dobry stan zdrowia <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>W 1 roku badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poważna (serious) choroba przewlekła, immunosupresja lub obecność członka rodziny o obniżonej odporności - otrzymanie jakiegokolwiek (w tym w fazie badań) szczepionki przeciw grypie przed włączeniem - alergia na jakikolwiek składnik TLAIV lub placebo - jakikolwiek stan medyczny, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na otrzymane wyniki <p>W 2 roku badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - udział w 1 roku badania i otrzymanie co najmniej 1 dawki szczepionki lub placebo - kompletna ocena skuteczności i bezpieczeństwa w ciągu 1 okresu obserwacji. 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo niepodobne do tych, zawartych w szczepionce - przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego - immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie) - przypadki infekcji dolnych dróg oddechowych - bezpieczeństwo
<p>Breiman 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Vaccines Research</p>	<p>Prospektywne badanie z randomizacją podwójnie zaślepienie Skala Jadad: 5 Okres obserwacji: 1 sezon grypowy (styczeń-maj 2002 r.) Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> liczba ośrodków: 18 (Bangladesz, Chile, Kolumbia, Malezja, Peru, Filipiny, Tajlandia) Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym: 832 vs 836⁷ Interwencja i komparatory: TLAIV trójwartelna szczepionka żywa atenuowana (<i>MedImmune</i> i <i>Wyeth</i>) zawierająca szczepki: <ul style="list-style-type: none"> • A/New Caledonia/20/99 (H1N1) </p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 6 do < 36 miesięcy - otrzymanie 3 dawek OPV w ciągu 1 roku życia <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poważna choroba przewlekła - stosowanie innego leku w fazie badań w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania lub podejrzenie, że jeden z nich może być stosowany podczas przebiegu badania - obecność członka rodziny o obniżonej odporności - stosowanie jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie przed włączeniem - alergia na jajka w wywiadzie - otrzymanie produktu zawierającego aspirynę w ciągu 2 tyg. przed 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - immunogenność (punkt końcowy nie uwzględniony w analizie) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • A/Panama/2007/99 (H3N2) • B/Victoria/504/2000 każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7\pm 0,5}$ jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 35 ± 7 dni (pierwszą dawkę dzieci otrzymały między styczniem a lutym 2002 r.) PBO: w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (wyglądem i sposobem podawania identyczne ze szczepionką) W obu grupach pacjenci otrzymywali dodatkowo doustną szczepionkę OPV.	szczepieniem lub podejrzenie, że może być on zastosowany pod-czas przebiegu badania - jakkolwiek stan pacjenta, który mógłby zaburzyć interpretację wyników.	
Forrest 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Research	Prospektywne badanie z randomizacją podwójnie zaślepione Skala Jadad: 2 Okres obserwacji: 1 sezon grypowy ⁹ Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> liczba ośrodków: wieloośrodkowe Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym: ogółem 2172 ¹⁹ Interwencja i komparatory: TLAIV trójwartenna szczepionka żywa atenuowana (<i>MedImmune</i>) zawierająca szczepy: <ul style="list-style-type: none"> • A/New Caledonia/20/99 (H1N1) • A/H3N2/Moscow/10/99 (H3N2) • B/Sichuan/379/99 każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała $10^{7\pm 0,5}$, $10^{6\pm 0,5}$ lub $10^{5\pm 0,5}$ (3 dawki) jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 35 ± 7 dni PBO: w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo	Kryteria włączenia: - wiek 6 do < 36 miesięcy - dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad, badanie lekarskie i ocenę kliniczną Kryteria wykluczenia: - poważna choroba przewlekła, w tym postępująca choroba neuro-logiczna, zespół Downa, inne zaburzenia cytogenetyczne - rozpoznana lub podejrzewana choroba układu odpornościowego lub leczenie immunosupresyjne, w tym ogólnoustrojowe kortyko-steroidy - immunosupresja lub obecność członka rodziny z obniżoną odpornością - otrzymanie produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem - otrzymanie jakiegokolwiek (w tym w fazie badań) szczepionki przeciw grypie przed włączeniem - udokumentowana alergia na jajka lub białko jajka lub jakiegokolwiek inne składniki TLAIV lub PBO - potwierdzona klinicznie choroba dróg oddechowych ze świszczącym oddechem w ciągu 2 tyg. przed włączeniem - otrzymanie aspiryny lub produktu zawierającego aspirynę w ciągu 2 tyg. przed włączeniem - otrzymanie szczepionki zawierającej żywe wirusy w ciągu 1 mies. po szczepieniu wykonanym w badaniu - jakkolwiek stan medyczny, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na interpretację wyników.	- wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) - immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie)
Tam 2007¹⁰ <u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Vaccines Research and MedImmune	Prospektywne badanie z randomizacją podwójnie zaślepione Skala Jadad: 4 Okres obserwacji: 2 sezony grypowe (między 30 września 2000 r. a 31 maja 2003 r.) Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	Kryteria włączenia: - wiek 12 do < 36 miesięcy - dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad, badanie lekarskie i ocenę kliniczną - dzieci, które były szczepione w pierwszym roku badania i nie stwierdzono u nich kryteriów wykluczenia mogły być poddane re-randomizacji w drugim roku badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) Drugorzędowe punkty końcowe: - immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>liczba ośrodków: 16 azjatyckich (Chiny, Hong Kong, Indie, Malesja, Filipiny, Singapur, Tajwan i Tajlandia)</p> <p>Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym: 1653 vs 1111</p> <p>Interwencja i komparatory: TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (<i>MedImmune</i>) zawierająca szczepcy:</p> <p>1 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/New Caledonia/20/99 (H1N1) • A/Sydney/05/97 (H3N2) • B/Yamanashi/166/98 <p>każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10⁷ jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie ≥ 28 dni</p> <p>2 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/New Caledonia/20/99 (H1N1) • A/Panama/2007/99 (H3N2) • B/Yamanashi/166/98 <p>każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10⁷ jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub placebo</p> <p>PBO: w postaci sterylnego roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (<i>Wyeth Vaccines Research</i>)</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poważna choroba przewlekła, w tym postępująca choroba neurologiczna, zespół Downa lub inne zaburzenie cytogenetyczne bądź rozpoznana lub podejrzewana choroba układu odpornościowego - udokumentowana alergja na jajka lub białko jajka. 	<p>bezpieczeństwo</p>
<p>Vesikari 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Vaccines Research and MedImmune</p>	<p>Prospektywne badanie z randomizacją podwójnie zaślepiene</p> <p>Skala Jadad: 5;</p> <p>Okres obserwacji: 2 sezony grypowe (między 2 października 2000 r. a 31 maja 2002 r.)</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: superiority</p> <p>liczba ośrodków: 70 (Belgia, Finlandia, Izrael, Hiszpania i Wielka Brytania)</p> <p>Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym: 951 vs 665</p> <p>Interwencja i komparatory: TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (<i>Wyeth Vaccines Research</i>) zawierająca szczepcy:</p> <p>1 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/New Caledonia/20/99 (H1N1) • A/Sydney/05/97 (H3N2) • B/Yamanashi/166/98 <p>każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10⁷ jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 35 ± 7 dni (pierwsza w 0 dniu badania, po wyrażeniu zgody przez opiekunów dzieci) – dawki podano przed 29 grudnia 2000 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 6 do < 36 miesięcy - dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad i badanie lekarskie - wymagano, aby dzieci uczestniczyły w opiece dziennej przez ≥ 12 godz./tydz. - w drugim roku badania mogły wziąć udział dzieci, które nadal cechował dobry stan zdrowia oraz otrzymały pierwsze dawkowanie i ukończyły okres obserwacji w pierwszym roku próby <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poważna choroba przewlekła, w tym zespół Downa, inne zaburzenia cytogenetyczne bądź immunosupresja lub członek gospodarstwa domowego z immunosupresją - stosowania immunoglobulin w okresie 6 mies. poprzedzających włączenia do badania - otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki lub leku w fazie badań w ciągu 1 mies. poprzedzającego włączenie do badania - leczenie przeciw grypie w ciągu 2 tyg. przed włączeniem do badania - alergja na jajka lub białko jajka - potwierdzona klinicznie choroba dróg oddechowych ze świszczącym oddechem w ciągu 2 tyg. przed włączeniem 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo niepodobne do tych, zawartych w szczepionce - ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego - efektywność bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>2 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/New Caledonia/20/99 (H1N1) • A/Panama/2007/99 (H3N2) • B/Victoria/504/2000 <p>dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 107 jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub PBO, zgodnie z wyjściowym przypisaniem do grup</p> <p>PBO: w obu sezonach badania w postaci sterylnego roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (<i>Wyeth Vaccines Research</i>) - szczepionka i placebo dostarczane były w identycznie zapakowanych podajnikach</p>	<ul style="list-style-type: none"> - otrzymanie aspiryny w ciągu 2 tyg. przed włączeniem - otrzymanie szczepionki zawierającej żywe wirusy w ciągu 1 mies. przed włączeniem - wcześniejsze szczepienie przeciw grypie (dla 1 roku badania) lub szczepienie przeciw grypie poza protokołem badania (dla 2 roku próby). 	
<p>Vesikari 2006a</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Vaccines Research and MedImmune Vaccines</p>	<p>Prospektywne badanie z randomizacją podwójnie zaślepienie</p> <p>Skala Jadad: 3;</p> <p>Okres obserwacji: 1 sezon grypowy</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>liczba ośrodków: 51 (Finlandia)</p> <p>Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym: 98 vs 99</p> <p>Interwencja i komparatory:</p> <p>Interwencja</p> <p>skład (MedImmune Vaccines):</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/Beijing/262/95 (H1N1) • A/Sydney/05/97 (H3N2) • B/Harbin/7/98 <p>każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 107 jednostek danego szczepu wirusa podawano donosowo 1 dawkę, a 42 dni po jej otrzymaniu dzieci mogły otrzymać drugą dawkę (już bez zaślepienia)</p> <p>Komparator</p> <p>w postaci płynu omocznioowego, zebranego z nieskażonych jaj, stabilizowanego za pomocą buforu sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowego</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 6 do < 36 miesięcy - dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad i badanie lekarskie - wymagano, aby dzieci uczestniczyły w opiece dziennej przez ≥ 12 godz./tydz. - w drugim roku badania mogły wziąć udział dzieci, które nadal cechował dobry stan zdrowia oraz otrzymały pierwsze dawkowanie i ukończyły okres obserwacji w pierwszym roku próby <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poważna choroba przewlekła, w tym zespół Downa, inne zaburzenia cytogenetyczne bądź immunosupresja lub członek gospodarstwa domowego z immunosupresją - stosowania immunoglobulin w okresie 6 mies. poprzedzających włączenia do badania - otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki lub leku w fazie badań w ciągu 1 mies. poprzedzającego włączenie do badania - leczenie przeciw grypie w ciągu 2 tyg. przed włączeniem do badania - alergia na jajka lub białko jajka - potwierdzona klinicznie choroba dróg oddechowych ze świszczącym oddechem w ciągu 2 tyg. przed włączeniem - otrzymanie aspiryny w ciągu 2 tyg. przed włączeniem - otrzymanie szczepionki zawierającej żywe wirusy w ciągu 1 mies. przed włączeniem - wcześniejsze szczepienie przeciw grypie (dla 1 roku badania) lub szczepienie przeciw grypie poza protokołem badania (dla 2 roku próby). 	<p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <p>- oceniana za pomocą kart codziennie wypełnianych przez pacjenta lub opiekuna przez 21 dni: reakcja na szczepienie, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oraz $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$ (mierzona w odbycie), katar, kaszel, niezbyt nosa lub zatłoczony nos, ból gardła, drażliwość, ból głowy, dreszcze, wymioty, senność, ból mięśni.</p> <p>- Ciężkie zdarzenia niepożądane – oceniane przez 42 dni po podaniu, włącznie z koniecznością hospitalizacji</p>
<p>Zangwill 2001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Vaccines Research and MedImmune</p>	<p>Prospektywne badanie z randomizacją podwójnie zaślepienie</p> <p>Skala Jadad: 3;</p> <p>Okres obserwacji: 1 sezon grypowy</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 12 do 36 miesięcy - dzieci otoczone opieką ambulatoryjną klinik pediatrycznych na terenie Południowej Kalifornii <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>analiza bezpieczeństwa:</u></p> <p>ocena obecności zdarzeń niepożądanych pojawiających się po 1 dawce i po 2 dawce. W badaniu oceniano częstość występowania: gorączka, katar, ból gardła, zmniejszenie aktywności,</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>liczba ośrodków: bd. (Południowa Kalifornia)</p> <p>Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym: 500¹⁸</p> <p>Interwencja i komparatory:</p> <p>Interwencja</p> <p>Grupy 1-3:</p> <p>skład:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/Shenzhen/227/95 (H1N1) • A/Wuhan/359/95 (H3N2) • B/Harbin/7/94 <p>każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10⁷ jednostek danego szczepu wirusa</p> <p>podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie około 60 dni</p> <p>Grupa 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/Texas/36/91-like (H1N1) • A/Wuhan/359/95 (H3N2) • B/Harbin/7/94 <p>każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10^{6,7} jednostek danego szczepu wirusa</p> <p>podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie około 60 dni</p> <p>Komparator:</p> <p>w postaci płynu omocznowego, zawierającego bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy</p>	<ul style="list-style-type: none"> - alergia na jajka lub białko jajka - istotne choroby przewlekłe, którą są wskazaniem do otrzymania szczepionki inaktywowanej - niedobór odporności lub terapia immunosupresyjna - ostra choroba przebiegająca z gorączką w ciągu 7 dni lub choroba górnych dróg oddechowych w ciągu 3 dni po szczepieniu - wcześniejsze otrzymanie TLAIV lub inaktywowanej szczepionki przeciw grypie - otrzymanie leku w fazie badań w ciągu 1 mies. po szczepieniu - otrzymanie jakiegokolwiek innej żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu miesiąca lub przewidywane otrzymanie kolejnej żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu 1 mies. po zaszczepieniu w ba-daniu - otrzymanie jakiegokolwiek inaktywowanej szczepionki w ciągu 2 tyg. lub przewidywane otrzymanie takiej kolejnej inaktywowanej szczepionki w ciągu 2 tyg. od otrzymania szczepienia w badaniu - świszczący oddech lub stosowanie leków rozszerzających oskrzela w ciągu 2 tyg. przed szczepieniem - otrzymanie jakichkolwiek produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed szczepieniem lub przewidywane ich otrzymanie podczas trwania badania - przewidywane otrzymanie jakichkolwiek donosowych leków w ciągu 10 pierwszych dni po zaszczepieniu - brak telefonu w gospodarstwie domowym. 	<p>kaszel, ból mięśni, dreszcze, wymioty, drażliwość</p>
<p>Ashkenazi 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Vaccines Research, MedImmune</p>	<p>Prospektywne badanie z randomizacją, brak zaślepienia</p> <p>Skala Jadad: 2</p> <p>Okres obserwacji: sezon grypowy 2002-2003</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: superiority</p> <p>liczba ośrodków: 114 ośrodków w 10 krajach (w tym w Polsce)</p> <p>Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym: TLAIV vs TIV: 1101 vs 1086</p> <p>Interwencja i komparatory:</p> <p>TLAIV trójwartenna szczepionka żywa atenuowana FluMist (MedImmune) podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2002–2003:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/New Caledonia/20/99-like, • A/Moscow/10/99-like (A/Panama/2007/99), • B/Hong Kong/330/01-like <p>TIV trójwartenna szczepionka inaktywowana (Aventis Pasteur) podawana we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce zależnej od wieku: dzieci w wieku 6-35 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast 36-59</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek od 6 do 71 miesięcy - nawracające schorzenia dróg oddechowych w wywiadzie (m.in. przeziębienie, AOM, za-palenie oskrzeli, zapalenie płuc i zapalenie oskrzelików); nawrót został zdefiniowany ja-ko ≥ 2 zachorowania potwier-dzone przez lekarza w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub od urodzenia dla uczestników młodszych niż 12 miesięcy) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby z poważnymi chorobami przewlekłymi (w tym postępu-jąca chorobą neurologiczną), zespołem Downa lub innymi znanymi zaburzeniami cytoge-netycznymi, znaną lub podej-rzewaną chorobą układu od-pornościowego - nadwrażliwość na jajka lub białko jaja lub jakikolwiek inny składnik TLAIV lub TIV. 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo niepodobne do tych, zawartych w szczepionce - przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego - ocena efektywności bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>m.ż. 0,5 ml), zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2002–2003:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/Moscow/10/99 (H3N2)-like strain (A/Panama/2007/99), • A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-I ke strain (A/New Caledonia/20/99), • B/Hong Kong/330/2001-like strain (B/Shangdong/7/97) <p>drugą dawkę szczepionki podawano 35 ± 7 dni później</p>		
<p>Belshe 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Vaccines Research, MedImmune</p>	<p>Prospektywne badanie z randomizacją podwójnie zaślepienie Skala Jadad: 4; Okres obserwacji: sezon grypowy 2004-2005 Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>liczba ośrodków: 249 ośrodków w 20 krajach</p> <p>Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym: TLAIV vs TIV: 4232 vs 4232</p> <p>Interwencja i komparatory: TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana FluMist (<i>MedImmune</i>) podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2004-2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/New Caledonia/20/99 (H1N1), • A/Wyoming/3/2003 (A/Fujian/411/2002 [H3N2]-like virus), • B/Jilin/20/2003 (B/Shanghai/361/2002-like virus) <p>dodatkowo pacjenci otrzymywali PBO: sól fizjologiczną w postaci wstrzyknięcia domięśniowego; TIV trójwalentna szczepionka inaktywowana Fluzone (<i>Aventis Pasteur</i>) na terenie USA lub Vaxigrip (<i>Aventis Pasteur</i>) na terenie Europy i Biskiego Wschodu, podawane we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce określonej w ChPL (dzieci w wieku 5-35 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast 36-59 m.ż. 0,5 ml), zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2004-2005: A/New Caledonia/20/99 (H1N1),</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/Wyoming/3/2003 (A/Fujian/411/2002 [H3N2]-like virus), • B/Jiangsu/10/2003 (B/Shanghai/361/2002-like virus), <p>dodatkowo pacjenci otrzymywali PBO: sól fizjologiczną w postaci aerozolu podawanego donosowo; dzieci, które wcześniej nie były szczepione przeciwko grypie otrzymywały dwie dawki przypisanej szczepionki TLAIV lub TIV; pierwszą dawkę (dawka 1) podawano w dniu 0 badania, a drugą dawkę podawano 28-42 dni później; osoby, które były wcześniej szczepione przeciwko grypie otrzymywały jedną dawkę; szczepionki były przechowywane w temperaturze 2-8°C.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek od 6 do 59 miesięcy - dopuszczano dzieci z łagodną lub umiarkowaną astmą lub świszczącym oddechem w wywiadzie (np. >42 dni przed włączeniem do badania) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby z nadwrażliwością na jakikolwiek składnik TLAIV lub TIV w wywiadzie, - osoby w stanie obniżonej odporności, - osoby z zdiagnozowany medycznie lub leczonym świszczącym oddechem w ciągu 42 dni wcześniej, - osoby z ciężką astmą w wywiadzie (według oceny badacza), - osoby z temperaturą ciała wyższą niż 37,8 °C (100 °F) mierzoną w ustach lub ekwiwalentnie w ciągu 3 dni przed włączeniem do badania. 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo niepodobne do tych, zawartych w szczepionce - przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego - bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ilyushina 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Division of Intramural Research of the NIAID, National Institutes of Health; American Recovery and Reinvestment Act funding; Bill & Melinda Gates Foundation</p>	<p>Prospektywne badanie z randomizacją, brak zaślepienia Skala Jadad: 1; Okres obserwacji: sezon grypowy 2010-2011 i 2011-2012</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: badanie eksploracyjne</p> <p>liczba ośrodków: 2 ośrodki w 1 kraju</p> <p>Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym: TLAIV vs TIV: 11 vs 3</p> <p>Interwencja i komparatory: TLAIV: FluMist podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2010-2011 i 2011-2012 przez FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/California/07/09 (H1N1), • A/Perth/16/09 (H3N2), • B/Brisbane/60/08 <p>drugą dawkę szczepionki podawano po 28 dniach</p> <p>TIV: podawana we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce zależnej od wieku: dzieci w wieku 24-36 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast w wieku od 37 m.ż. do 9 lat 0,5 ml) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2010-2011 i 2011-2012 przez FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/California/07/09 (H1N1), • A/Perth/16/09 (H3N2), • B/Brisbane/60/08 <p>drugą dawkę szczepionki podawano po 28 dniach</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek od 2 do 9 lat - dobry stan kliniczny oceniany poprzez: czynności życiowe (częstość akcji serca <140 ude-rzeń na minutę, ciśnienie tętnicze: skurczowe \geq 90 mm Hg i \leq 140 mm Hg; rozkurczowe \leq 90 mm Hg; temperatura w jamie ustnej <100,0; lub ukie-runkowane badanie fizykalne, jeśli na podstawie wywiadu medycznego ; stabilny stan zdrowia definiuje się jako: brak niedawnego wzrostu ilo-ści stosowanych leków na re-ceptę; dawki lub częstości po-dawania leków w ciągu ostat-nich 3 miesięcy; wartości pa-rametrów dla danej jednostki chorobowej mieszczące się w granicach normy ciągu ostat-nich 6 miesięcy - brak potwierdzonej laborato-ryjnie infekcji nowym wirusem H1N1 w wywiadzie <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na jaja lub ja-k kolwiek inny składnik TLAIV lub TIV, - osoby ze świszczącym odde-chem w wywiadzie - osoby z czynną chorobą nowo-tworową - osoby z zaburzeniami odpor-ności wynikającymi z choroby podstawowej - osoby z ostrym lub przewlekłym stanem chorobowym, który w opinii badacza spowodowałby, że szczepienia byłyby niebezpieczne lub utrudniał ocenę odpowiedzi (w tym przewlekłe stany uznawane za czynnik ryzyka powikłań grypy lub przeciwwskazania do szczepienia LAIV, w tym prze-wlekłe choroby serca [z wyjątkiem nadciśnienia] lub choroby płuc [w tym astma], cukrzy-ca lub upośledzenie czynności nerek. - osoby z ostrym stanem choro-bowym lub temperaturę w jamie ustnej wyższą niż 97,9 ° C (37,7 ° C) w ciągu 3 dni przed rejestracją lub szczepieniem; osoby z ostrym stanem choro-bowym chorobą, które leczono objawowo, kwalifikują się do badania tak długo, jak leczenie to jest zakończone, a objawy ustąpiły > 3 dni przed włączeniem - osoby z dowolnym stanem, który w ocenie badacza stwarza niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta lub powoduje, że nie jest on w stanie spełnić wymagań protokołu 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie) - zakres wydalania wirusa grypy (<i>virus shedding</i>) (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo

- 1 ponieważ z włączonych badań nie wypisywano danych na temat oceny immunogenności, w niniejszym rozdziale nie podano szczegółów na temat populacji uwzględnianej w takiej analizie;
- 2 pacjenci z grupy dwóch dawek byli szczepieni najpierw między 21 sierpnia 1996 r. a 23 października 1996 r., a następnie między 15 października 1996 a, a 11 stycznia 1997 r., a dzieci otrzymujące jedną dawkę szczepienia między 30 września 1996 r., a 5 grudnia 1996 r.; w drugim sezonie dzieci otrzymywały bez re-randomizacji pojedynczą dawkę szczepienia lub PBOe, zgodnie z pierwotnym przydziałem do grup;
- 3 w badaniu przeprowadzono analizy z uwzględnieniem wyróżnionych podgrup wiekowych (1-8 lat, 9-17 lat, 12-17 miesięcy oraz 18-35 miesięcy), a także biorąc pod uwagę czy dzieci otrzymały jedną czy dwie dawki szczepienia, oddzielnie dla każdej dawki, jak i łącznie;
- 4 odpowiednio TLAIV (1 dawka), TLAIV (2 dawki), PBOs (sól fizjologiczna), PBOe (substancje pomocnicze szczepionki);
- 5 populacja PP obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie zgodnie z randomizacją, nie stwierdzono u nich większych naruszeń protokołu oraz byli obserwowani przez co najmniej 15 dni po ostatnim szczepieniu w każdym sezonie; populacja ITT składa się z dzieci, które otrzymały \geq 1 dawkę analizowanego leczenia; populacja oceny immunogenności obejmowała dzieci z populacją PP, dla których dostępne był pomiar miana przeciwciał przed i \geq 1 pomiar po wykonaniu szczepienia; populacja bezpieczeństwa obejmowała dzieci, które otrzymały \geq 1 dawkę szczepionki analizowanej w badaniu;
- 6 zaplanowano wielkość próby na około 2400 dzieci – przyjmując, że 85% dzieci ukończy badanie oszacowano, że włączenie do poszczególnych grup \geq 680 pacjentów zapewni \geq 90% moc statystyczną do wykazania że jednoczesne podanie TLAIV i OPV jest nie mniej skuteczne w porównaniu do oddzielnego podania tych szczepionek, zakładając odsetek odpowiedzi na poziomie 48-68% dla trzech szczepów szczepionki przeciw grypie i \geq 75% dla OPV;
- 7 w próbie razem z TLAIV i PBOs dzieci otrzymały także OPV; w badaniu wyróżniono jeszcze grupę dzieci, którzy otrzymywali tylko TLAIV bez OPV (nie została ona opisana, gdyż warunki otrzymywania szczepionki i placebo były identyczne, jedynie kiedy w obu takich grupach dzieci dostały także szczepionkę OPV);

- 8 obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie (TLAIV, OPV lub PBOs), nawet jeśli otrzymali leczenie, do którego nie zostali przypisani w wyniku randomizacji; dla drugiej dawki populację oceny bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy w drugiej dawce otrzymali to samo, co w pierwszej;
- 9 data odciążenia danych 30 listopada 2002 r.;
- 10 na stronie czasopisma nie został odnaleziony odnośnik do suplementu *on-line*, wspomnianego w treści publikacji
- 11 wielkość analizowanej próby została skalkulowana w oparciu o założony odsetek zachorowań na potwierdzoną wirusologicznie grypę (12% dla PBOs i 3% dla TLAIV, co obserwowano w publikacji *Belshe 2000*) oraz z przyjęciem odsetka przedwczesnego przerwania badania na poziomie $\leq 60\%$ w ciągu 2 lat; zaplanowana wielkość próby wynosząca 3000 dzieci (1800 w grupie TLAIV i 1200 w grupie PBOs) umożliwi wykazanie z $\geq 90\%$ mocą statystyczną skuteczności na poziomie 45% przy poziomie istotności 0,05;
- 12 populacja PP w 1 analizowanym sezonie grypowym obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali wszystkie dawki przypisanego leczenia oraz uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 15 dni po otrzymaniu drugiej dawki TLAIV lub PBOs; natomiast populacja PP w drugim analizowanym sezonie grypowym składała się z wszystkich pacjentów poddanych ponownej randomizacji, którzy otrzymali przypisane leczenie i uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 15 dni po szczepieniu; populacja ITT w 2 sezonie grypowym składa się z wszystkich pacjentów poddanych re-randomizacji; populacja bezpieczeństwa obejmowała dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki analizowanej w badaniu;
- 13 wielkość analizowanej próby została obliczona w oparciu o założony odsetek zachorowań na potwierdzoną wirusologiczną grypę (odpowiednio 12% dla PBOs i 3% dla TLAIV, co obserwowano w publikacji *Belshe 2000*) oraz z przyjęciem odsetka przedwczesnego przerwania badania na poziomie $\leq 25\%$; wskazano, że włączenie 1100 dzieci, u których możliwa będzie przeprowadzona ocena (przy randomizacji 3:2) zapewniała $\geq 90\%$ moc statystyczną, że dolna granica 95% przedziału ufności dla skuteczności w pierwszym sezonie wyniesie 45%; zaplanowana wielkość grupy w niniejszym badaniu umożliwi wykrycie z $\geq 80\%$ mocą statystyczną różnicy między TLAIV i PBOs w zakresie 4,3-8,2%;
- 14 populację ITT próby stanowili wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki lub PBOs w 1 sezonie grypowym lub którzy otrzymali pojedynczą dawkę szczepionki lub placebo na początku 2 analizowanego sezonu grypowego; natomiast populację PP dzieci, które otrzymały oba szczepienia lub pojedyncze w 2 roku badania oraz którzy nie otrzymali żywej szczepionki w ciągu 28 dni od każdego szczepienia i u których nie stwierdzono większych naruszeń protokołu próby; populację bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę analizowanej szczepionki (TLAIV lub PBOs);
- 15 nie podano informacji co stało się z jednym pacjentem, który nie ukończył badania w grupie PBOe;
- 16 uwzględnione dzieci włączono między 16 listopada 1999 r., a 15 lutego 2000 r.;
- 17 populacja oceny bezpieczeństwa składała się z wszystkich włączonych dzieci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo;
- 18 w publikacji nie podano liczebności poszczególnych grup - dwie dawki szczepionki otrzymało 474 (w odstępie 2-miesięcznym);
- 19 n = 525 dla TLAIV 10^{740,5} i n = 516 dla grupy PBOs.
- ^ dzieci miały być częścią grupy kontaktowej, nie większej niż 4 osoby, z których co najmniej jedna otrzymała szczepionkę

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale Załączniki AKL Wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 16.4 „Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu”.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *Block 2012, QLAIV vs TLAIV*, przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Procedura randomizacji (selection bias)	Randomizacja w stosunku 3:1:1 (QLAIV vs TLAIV Yamagata/Victoria), ze stratyfikacją względem wieku (2-8 lat vs 9-17 lat), oraz z dodatkową stratyfikacją w obrębie podgrupy 2-8 lat względem wcześniejszego szczepienia przeciw grypie
Utajnienie randomizacji (selection bias)	Randomizacja komputerowa wykonana centralnie przy użyciu interaktywnego systemu głosowego, z kodami randomizacji podlegającymi zaślepieniu
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (performance bias)	Podwójne zaślepienie; zaślepieni uczestnicy, badacze oraz pracownicy sponsora; możliwe odślepienie części personelu po stronie sponsora po wykonaniu wszystkich testów immunogenności oraz po zebraniu danych dotyczących oceny bezpieczeństwa
Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	Osoby prowadzące badanie i ocenę nie były świadome przypisanej interwencji, ponadto oceniano obiektywne punkty końcowe w oparciu o pomiar miana przeciwciał
Niekompletność wyników (attrition bias)	Analiza według przypisanego leczenia, utrata z obserwacji była rzadka i występowała z podobną częstością w analizowanych grupach (1,5%-2,4%)
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu; z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (szczepionka przeciw grypie) selektywna prezentacja wyników jest mało prawdopodobna, gdyż efektywność takiej interwencji jest oceniana w zasadzie jedynie w kontekście immunogenności
Inne czynniki (other bias)	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznych

Tabela 18. Ocena ryzyka błędów systematycznych w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO, przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

<i>Belshe 1998</i>	<i>Bergen 2004</i>	<i>Bracco 2009</i>	<i>Breiman 2009</i>	<i>Forrest 2008</i>	<i>Tam 2007</i>	<i>Vesikari 2006</i>	<i>Vesikari 2006a</i>	<i>Zangwill 2001</i>
Procedura randomizacji (selection bias)								
Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) w stosunku 2:1, z uwzględnieniem	Randomizacja w stosunku 2:1; nie przedstawiono dodatkowych	Randomizacja w stosunku 2:2:1:1 według wcześniejszej przygotowanej listy	Randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego	Brak informacji o szczegółach randomizacji	Randomizacja w stosunku 3:2 (rok 1) według wcześniejszej przygotowanej listy	Randomizacja w stosunku 3:2 według wcześniejszej przygotowanej listy	Randomizacja w stosunku 1:1; nie przedstawiono dodatkowych	Randomizacja przeprowadzona w oparciu o generowanie

Belshe 1998	Bergen 2004	Bracco 2009	Breiman 2009	Forrest 2008	Tam 2007	Vesikari 2006	Vesikari 2006a	Zangwill 2001
sekwencji randomizacji i w przygotowaniu i etykietowaniu materiałów oraz by każde dziecko otrzymało kolejne dostępne miejsce w danym ośrodku badawczym (każde dziecko było randomizowane indywidualnie)	szczegółów odnośnie randomizacji	randomizacji	systemu głosowego		randomizacji (przez firmę Wyeth); w 2 roku re-randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego	yjnej (przez firmę Wyeth)	szczegółów odnośnie randomizacji	komputerowo listy
Utajenie randomizacji (selection bias)								
Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) w stosunku 2:1, z uwzględnieniem sekwencji randomizacji i w przygotowaniu i etykietowaniu materiałów oraz by każde dziecko otrzymało kolejne dostępne miejsce w danym ośrodku badawczym (każde dziecko było randomizowane indywidualnie)	Randomizacja w stosunku 2:1; nie przedstawiono dodatkowych szczegółów odnośnie randomizacji	Randomizacja w stosunku 2:2:1:1 według wcześniej przygotowanej listy randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego	Brak informacji o szczegółach randomizacji	Randomizacja w stosunku 3:2 (sezon 1) według wcześniej przygotowanej listy randomizacji (przez firmę Wyeth); w 2 roku re-randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego	Randomizacja w stosunku 3:2 według wcześniej przygotowanej listy randomizacji (przez firmę Wyeth)	Randomizacja w stosunku 1:1; nie przedstawiono dodatkowych szczegółów odnośnie randomizacji	Randomizacja przeprowadzona w oparciu o generowane komputerowo listy
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (performance bias)								
Podwójne zaślepienie; placebo nie rozróżnialne od szczepionki pod względem wyglądu i zapachu	Podwójne zaślepienie; w szczepionce i placebo znajdował się płyn omocznikowy,	Pacjenci oraz personel medyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo analizowany	Podwójne zaślepienie; placebo wyglądem i sposobem podawania identyczne ze szczepionką	Podwójne zaślepienie	Podwójne zaślepienie, w 1 roku szczepionka i placebo była oznaczana 1 z 5 kodów	Podwójne zaślepienie, w 1 roku szczepionka i placebo była oznaczana 1 z 5 kodów	Podwójne zaślepienie; placebo pod względem opakowania i oznaczenia identyczne	Zaślepienie uczestników, opiekunów oraz badaczy

Belshe 1998	Bergen 2004	Bracco 2009	Breiman 2009	Forrest 2008	Tam 2007	Vesikari 2006	Vesikari 2006a	Zangwill 2001
	zawierające bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy	ch szczepionek byli zaślepieni przez cały czas trwania badania			(3 z nich odnosiły się do TLAIV a 2 do PBO)	(3 z nich odnosiły się do TLAIV a 2 do PBO); w obu latach badania pacjenci, ich opiekunowie i badacze nie byli świadomi, w której grupie znajdują się uczestnicy badania; szczepionka i placebo dostarczane były w identycznie zapakowanych podajnikach	ze szczepionką	
Zaślepienie oceny wyników (detection bias)								
Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek, ale część punktów końcowych było obiektywnych, ocenianych w oparciu o pomiar przeciwciał	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek	Pacjenci oraz personel medyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek byli zaślepieni przez cały czas trwania badania; ponadto część punktów końcowych było obiektywnych, ocenianych w oparciu o pomiar przeciwciał	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek, ale część punktów końcowych było obiektywnych, ocenianych w oparciu o pomiar przeciwciał	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek, ale część punktów końcowych było obiektywnych, ocenianych w oparciu o pomiar przeciwciał	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek, ale część punktów końcowych było obiektywnych, ocenianych w oparciu o pomiar przeciwciał	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek	Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek, ale część punktów końcowych było obiektywnych, ocenianych w oparciu o pomiar przeciwciał
Niekompletność wyników (attrition bias)								
Analiza według przypisanego leczenia, nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji	Analiza według przypisanego leczenia, nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji	Analiza w populacji ITT lub PP lub oceny immunogenności, utrata z obserwacji była rzadka i występowała z podobną częstością w analizowanych	Analiza według przypisanego leczenia, nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji	Analiza według przypisanego leczenia, nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji	Analiza w populacji ITT lub PP, nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji	Analiza w populacji ITT lub PP, utrata z obserwacji była rzadka (1,0% w sezonie pierwszym badania i 0,6% w sezonie drugim)	Analiza głównie w populacji oceny bezpieczeństwa ^a	Analiza według przypisanego leczenia, nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji

Belshe 1998	Bergen 2004	Bracco 2009	Breiman 2009	Forrest 2008	Tam 2007	Vesikari 2006	Vesikari 2006a	Zangwill 2001
		ch grupach (0,2-1,5% w sezonie pierwszym i 0,1-0,5% w sezonie drugim)						
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)								
Przedstawiono wszystkie najważniejsze ze wyników dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu; z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (szczepionka przeciw grypie) selektywna prezentacja wyników jest mało prawdopodobne, gdyż efektywność takiej interwencji została również oceniona w kontekście immunogenności	Przedstawiono wszystkie najważniejsze ze wyników dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu	Przedstawiono wszystkie najważniejsze ze wyników dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu; z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (szczepionka przeciw grypie) selektywna prezentacja wyników jest mało prawdopodobne, gdyż efektywność takiej interwencji została również oceniona w kontekście immunogenności	Przedstawiono wszystkie najważniejsze ze wyników dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu; z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (szczepionka przeciw grypie) selektywna prezentacja wyników jest mało prawdopodobne, gdyż efektywność takiej interwencji jest oceniana w zasadzie jedynie w kontekście immunogenności	Przedstawiono wszystkie najważniejsze ze wyników dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu	Przedstawiono wszystkie najważniejsze ze wyników dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu; z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (szczepionka przeciw grypie) selektywna prezentacja wyników jest mało prawdopodobne, gdyż efektywność takiej interwencji została również oceniona w kontekście immunogenności	Przedstawiono wszystkie najważniejsze ze wyników dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu	Przedstawiono wszystkie najważniejsze ze wyników dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu	Przedstawiono wszystkie najważniejsze ze wyników dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu
Inne czynniki (other bias)								
Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego

^A nie podano informacji co stało się z jednym pacjentem, który nie ukończył badania w grupie PBOe;
 Kolorem zielonym oznaczono niskie ryzyko błędów systematycznego;
 Kolorem czerwonym oznaczono wysokie ryzyko błędów systematycznego;
 Kolorem żółtym oznaczono niejednoznaczne ryzyko błędów systematycznego (nie można określić).

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

Badanie		<i>Ashkenazi 2006</i>	<i>Belshe 2007</i>	<i>Ilyushina 2015</i>
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>) Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)		randomizacja w stosunku 1:1 do grup TLIV i TIV, z wykorzystaniem zautomatyzowanego telefonicznego systemu IVRS	randomizacja w stosunku 1:1 do grup TLIV i TIV, z wykorzystaniem generowanych centralnie list randomizacyjnych, z czynnikami: wiek w momencie otrzymania pierwszej dawki leku, status wcześniejszego szczepienia przeciwko grypie (tak/nie), obecność lub brak nawracającego świszczącego oddechu w wywiadzie (≥ 3 epizodów świszczącego oddechu wymagających konsultacji medycznej lub hospitalizacji, raportowane przez rodziców lub wykazane w dokumentacji medycznej), miejsca zamieszkania	W publikacji nie zaprezentowano szczegółowych informacji dotyczących procedury randomizacji i jej utajnienia
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)		w badaniu nie stosowano zaślepienia pacjentów, personelu medycznego	w badaniu stosowano podwójne zaślepienie; pacjenci z obu grup otrzymywali PBO, sól fizjologiczną podawaną we wstrzyknięciu domięśniowym lub donosowo odpowiednio w grupie TLAIV i TIV	w badaniu nie stosowano zaślepienia pacjentów, personelu medycznego
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	ocena skuteczności	głównym punktem końcowym ocenianym w próbie były przypadki grypy potwierdzone laboratoryjnie, które należy uznać za obiektywny punkt końcowy	zaślepienie dotyczyło pacjentów, ich rodziców lub opiekunów, personelu klinicznego (badaczy, pielęgniarek i koordynatorów) oraz personelu oceniającego wyniki kliniczne, biostatystyków oraz osoby przetwarzające dane zatrudnione przez sponsora badania	nd. ocena skuteczności nie została uwzględniona w raporcie
	ocena bezpieczeństwa	brak zaślepienia oceny wyników		brak zaślepienia oceny wyników
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)		opublikowano wszystkie kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki		
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)		nie przedstawiono szczegółowo informacji na temat utraty pacjentów z obserwacji; zamieszczono dane dotyczące przyczyn wykluczenia pacjentów z analizy skuteczności – w obu badaniach analizę prowadzono w predefiniowanych populacjach, odpowiednio, mITT i <i>per-protocol</i> oraz <i>per-protocol</i> i ITT (dodatkowa ocena dla pierwszorzędowych punktów końcowych) w próbach <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i>	nie przedstawiono szczegółowo informacji na temat utraty pacjentów z obserwacji jak również żadnych dodatkowych danych	
Inne czynniki (<i>other bias</i>)		nie zidentyfikowano dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego		

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „Zgodnie z zapisami ChPL dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluencz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluencz 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 Fluencz Tetra (ChPL Fluencz Tetra® 2018). Zgodnie z podejściem zaakceptowanym przez organy rejestracyjne (EMA i FDA) w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki QLAIV dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamiennie w składzie TLAIV, która ma udowodnioną od wielu lat skuteczność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych powinna ograniczać się do porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa QLAIV i TLAIV (EMA 2017, FDA 2007). Odnaleziono jedno badanie z randomizacją (2312 osób poddanych randomizacji) porównujące szczepionkę QLAIV ze szczepionkami TLAIV (Block 2012), w którym przedstawiono dane na temat immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionek. Nie odnaleziono badań z randomizacją porównujących szczepionki QLAIV z inaktywowanymi lub PBO/brakiem szczepienia, dlatego dalsza ocena skuteczności klinicznej w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych została oparta zgodnie z zapisami ChPL na dowodach klinicznych pochodzących z porównań TLAIV vs PBO lub TIV z badań

z randomizacją, a także informacje o efektywności populacyjnej QLAIV z prób bez randomizacji (obejmujące także odniesienie do szczepionek inaktywowanych);

- Badanie Block 2012 oceniało dzieci w wieku 2-17 lat i nie przedstawiono wyników dla podgrupy 2-5 lat, ocenianej w niniejszej analizie, przez co wnioskowanie dotyczy szerszej populacji niż wnioskowana;
- W badaniu Block 2012 podano odsetek dzieci uzyskujących seroprotekcję – miano przeciwciał ≥ 32 , należy zaznaczyć, że ten punkt końcowy ma nieokreślone znaczenie w przypadku szczepionek żywych, gdzie do rozwoju odporności dochodzi przez odpowiedź komórkową i nieswoistą związaną z błonami śluzowymi, a nie jak w przypadku szczepionek inaktywowanych, przez odpowiedź humoralną (Basha 2011, Belshe 2000b, Forrest 2008, He 2006, Treanor 1999). Ponadto ocena seroprotekcji jest stosowana u dorosłych, natomiast u dzieci nie ma zastosowania, podobnie jak w przypadku szczepionek inaktywowanych (Black 2011);
- W części badań dotyczących porównania TLAIV vs PBO lub TIV włączono pacjentów poniżej 24 miesiąca życia, co jest niezgodne ze wskazaniem analizowanego produktu leczniczego, jednak w ramach analiz dodatkowych poszukiwano danych przedstawiających informacje dla podgrup dzieci w wieku ≥ 24 miesięcy – w przypadku ich dostępności przeprowadzono dodatkowe analizy wrażliwości z ich wykorzystaniem, celem sprawdzenia głównych wyników przeprowadzonych metaanaliz, lub przedstawiono dane pochodzące z innych publikacji, w których odnaleziono wyniki zbiorcze dla uwzględnionych w niniejszym raporcie badań w populacji wiekowej jak najbardziej zgodnej ze wskazaniem analizowanego produktu leczniczego;
- Dane o skuteczności szczepienia TLAIV vs PBO, na przykład w postaci oceny zmniejszania ryzyka występowania potwierdzonych laboratoryjnie przypadków grypy czy też ostrego zapalenia ucha, odnaleziono w 5 z 9 włączonych do oceny prób (albo w publikacjach głównych do badań albo publikacji prezentujących zbiorcze dane z włączonych badań; z pozostałych włączonych prób przedstawiono tylko dane na temat bezpieczeństwa) – niemniej jednak były to duże próby kliniczne, w których łącznie uwzględniono w grupie TLAIV ponad 6300 dzieci i blisko 3900 w grupie PBO;
- Metaanalizy wykonane w ramach oceny bezpieczeństwa dla porównania TLAIV vs PBO opierają się na nie wszystkich uwzględnionych próbach – z uwagi na formę raportowania danych w publikacjach źródłowych dla żadnego z punktów końcowych nie było możliwe uwzględnienie danych z badań Bergen 2004 i Zangwill 2001; ponadto wykonane obliczenia ograniczają również m.in. różnice definicji populacji uwzględnionych w bezpieczeństwie czy różne okresy obserwacji dla analiz bezpieczeństwa poszczególnych badań; zaznaczyć jednak należy, że poza metaanalizami dane odnośnie bezpieczeństwa przedstawiono także osobno dla każdego z uwzględnionych badań;
- Metaanalizy przeprowadzone w ocenie bezpieczeństwa porównania TLAIV vs TIV wykonano dla danych z badań Ashkenazi 2006 i Belshe 2007 – z uwagi na bardzo niską liczebność i niską jakość próby Ilyushina 2015 w porównaniu do nich, w metaanalizach nie wykorzystano wyników z tego badania;
- W badaniach obserwacyjnych podawane leczenie nie podlegało żadnej kontroli badaczy i obserwowane różnice pomiędzy kohortami otrzymującymi szczepionkę QLAIV a kohortami kontrolnymi mogą być zaburzone przez różnice pomiędzy grupami na początku badania. Na przykład w badaniu Caspard 2018, osoby z astmą otrzymujące żywą atenuowaną szczepionkę mogą mieć przebieg choroby o mniejszym nasileniu niż osoby z grupy otrzymującej szczepionkę inaktywowaną, ponieważ w ChPL Fluenz Tetra jest sprecyzowane, że szczepionka nie powinna być podawana osobom z ciężką astmą lub świszczącym oddechem, ograniczenia takiego nie ma natomiast dla szczepionek inaktywowanych. Autorzy badania podali, że celem minimalizacji takich różnic, osoby z astmą zostały dopasowane na podstawie zużycia sterydów i hospitalizacji w okresie poprzednich 12 miesięcy (obydwa są wskaźnikami ciężkości astmy);
- Badanie Caspard 2018, mimo oceny bardzo dużej liczebnie populacji (> 10000 osób z grup zwiększonego ryzyka, otrzymujących LAIV) i długiej obserwacji po podaniu szczepionki (6 miesięcy) nie miało wystarczającej mocy do wykrycia zwiększonego ryzyka wystąpienia bardzo rzadkich zdarzeń, takich jak zespół Guillain-Barre czy narkolepsja;
- Wielosezonowa analiza rzeczywistej efektywności szczepionek może być zaburzona z uwagi na obserwowany problem z efektywnością szczepionek QLAIV w populacji dzieci w USA podczas sezonów grypy 2013-2014 oraz 2015-2016, wynikającą najprawdopodobniej z obniżonej zdolności użytego w tych sezonach szczepu wirusa (wariant A/H1N1 pdm09) do namnażania się w błonach śluzowych szczepionych osób, dlatego ocena efektywności na podstawie danych bez randomizacji powinna być traktowana ostrożnie, a wnioskowanie płynące z wyników tych prób powinno być oparte na badaniach prowadzonych w innych krajach niż USA;
- W przypadku oceny efektywności szczepienia na podstawie badań bez randomizacji, porównanie wyników pomiędzy niektórymi badaniami było utrudnione z uwagi na odmienną definicję efektywności szczepienia – w większości badań o metodyce test negative design, efektywność definiowano w oparciu o iloraz szansy otrzymania szczepienia wśród pacjentów z potwierdzoną grypą, do szansy otrzymania szczepienia wśród osób bez grypy; w badaniu Buchan 2018 parametr ten obliczano inaczej, wyznaczając

iloraz szansy pojawienia się grypy wśród osób szczepionych, do ilorazu szansy pojawienia się grypy wśród osób nieszczepionych, natomiast w próbie Ohmit 2016 do wyznaczenia efektywności szczepienia wykorzystano hazard względny wystąpienia infekcji grypy u osób szczepionych, w porównaniu do nieszczepionych;

- Autorzy badania Chung 2019, prezentującego obszerną analizę efektywności szczepionki QLAIV w sezonach od 2013-2014 do 2015-2016 w populacji dzieci, przedstawili szereg ograniczeń tej analizy:
 - ✓ w badaniu nie udało się ustalić rodzaju szczepionki inaktywowanej stosowanej u pacjentów, więc porównanie przeprowadzono ogólnie w porównaniu ze szczepionkami inaktywowanymi, co może stanowić ograniczenie z uwagi na możliwe różnice w efektywności obu typów inaktywowanych szczepionek,
 - ✓ wyniki oceny efektywności względem określonej linii B wirusa były ograniczone z uwagi na małą dostępność danych, jednak w środowisku krążyły wtedy oba warianty wirusa B, więc jest duże prawdopodobieństwo że analiza przedstawia efektywność wobec obu tych linii,
 - ✓ dane wyjściowe, poza wiekiem, płcią oraz regionem, nie były dostępne dla większości ocenianych osób, co mogło ograniczać możliwość kontroli wyników względem potencjalnych czynników zakłócających,
 - ✓ w większości przypadków, dane odnośnie wcześniejszego szczepienia obejmowały tylko jeden sezon wstecz, co uniemożliwiało pełną ocenę wpływu historii szczepienia na efektywność.
- Większość badań bez randomizacji uwzględniona w opisie efektywności szczepienia była badaniami kliniczno-kontrolnymi o metodyce test negative desing, która opiera się na przypadkach identyfikowanych w ramach udzielanej pomocy medycznej, co może ograniczać populację do pacjentów korzystających ze świadczeń medycznych.”

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV) lub brakiem szczepienia/placebo.
- Wnioskodawca dokonał porównania QLAIV vs TLAIV; LAIV vs brak szczepienia/placebo i TLAIV vs TIV. Wnioskodawca założył, że „szczepionka QLAIV jest co najmniej tak samo skuteczna jak trójwalentne szczepionki LAIV, co wynika z obecności dodatkowego szczepu wirusa typu B w stosunku do szczepionki trójwalentnej, założenie skuteczności szczepionki Fluenz Tetra® na poziomie skuteczności starszych szczepionek trójwalentnych można traktować jako podejście konserwatywne.”
Przy braku bezpośrednich/pośrednich dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania QLAIV w porównaniu do placebo/braku szczepienia, stwierdzenie „Analiza kliniczna (AKL Fluenz Tetra® 2019) wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra®, a brakiem szczepienia (...)” jest wątpliwe. Jednocześnie należy wskazać, że w CHPL dla produktu Fluenz Tetra zaznaczono, iż „Dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa”. W związku z powyższym 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).
- Nie odnaleziono badań RCT prowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną (dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia).
- Niektóre z danych w badaniach zostały odczytane z wykresów zamieszczonych w publikacjach co może wpływać na precyzyjność otrzymanych wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Wnioskodawca nie odnalazł badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV) lub placebo/brak szczepienia. Do raportu Wnioskodawca włączył następujące badania:

Badania RCT:

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

Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił także wyniki badania bez randomizacji – wyniki dla QLAIV:

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

QLAIV vs TLAIV – badania z randomizacją

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem, próbę *Block 2012*. Było to badanie, które porównywało donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z dotychczas stosowaną, trójwalentną formacją (TLAIV).

1) Ocena średniego miana przeciwciał

W badaniu *Block 2012* rozpatrywano dwa parametry związane z oceną średniego miana przeciwciał – wartość średniej geometrycznej miana przeciwciał po podaniu szczepionki (GMT) oraz wielokrotność wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowej (GMFR). W przypadku obu tych parametrów, liczone stosunek ich wartości w grupie otrzymującej szczepionkę TLAIV do grupy QLAIV dla pomiaru przeciwciał przeciw antygenom każdego ze szczepów uwzględnianych w analizie.

Tabela 20. Wyniki oceny zmian miana przeciwciał, badanie *Block 2012*, TLAIV vs QLAIV

Populacja*	A/H1N1	A/H3N2	B/Yamagata	B/Victoria
Stosunek GMT, TLAIV vs QLAIV				
Wszyscy pacjenci	1,07 (0,98; 1,16)	1,04 (0,94; 1,14)	1,21 (1,07; 1,37)	1,05 (0,93; 1,18)
Wyjściowo seronegatywni	1,16 (1,08; 1,24)	1,03 (0,95; 1,11)	1,32 (1,11; 1,56)	1,08 (0,92; 1,25)
Stosunek GMFR, TLAIV vs QLAIV				
Wszyscy pacjenci	1,07 (1,01; 1,13)	0,99 (0,94; 1,03)	1,13 (1,01; 1,27)	0,99 (0,87; 1,09)
Wyjściowo seronegatywni	1,16 (1,02; 1,31)	1,03 (0,89; 1,18)	1,34 (1,03; 1,71)	1,13 (0,88; 1,42)

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

Głównym punktem końcowym w badaniu była ocena stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TLAIV do średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu QLAIV. W przypadku tego punktu końcowego, wspomniany stosunek zbliżony był do wartości 1 dla każdego z rozpatrywanych antygenów wirusa i w każdym przypadku górna granica 95% przedziału ufności była niższa niż 1,5, dlatego w badaniu wykazano założony efekt – szczepionka czterowalentna była nie mniej immunogenna niż szczepionka trójwalentna.

Podobne wyniki odnotowano gdy rozpatrywano GMFR jako miarę efektywności szczepienia – również w tym przypadku żaden z przedziałów ufności nie przekroczył górnej granicy 1,5. Wyniki w podgrupie osób wyjściowo seronegatywnych były zbliżone, choć jak zaznaczają autorzy, przedziały ufności dla tej podgrupy były szersze z uwagi na małą liczebność tej podgrupy, a badanie nie zostało zaprojektowane by wykazać zakładany efekt w tej podgrupie.

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

2) Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi

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

Wśród osób wyjściowo seronegatywnych uzyskane wyniki były analogiczne i prowadziły do tego samego wniosku, choć ogółem można stwierdzić, że odsetek serokonwersji u osób wyjściowo seronegatywnych był wyższy niż ten obserwowany w całej ocenianej grupie. Autorzy zaznaczyli, że jedyny istotny statystycznie wynik dla porównania odsetka serokonwersji odnotowano wśród pacjentów z wyjściowo podejrzaną seropozytywnością, dla oceny przeciwciał przeciwko antygenowi H1N1: 17,6% vs 12,7%, TLAIV vs QLAIV: różnica odsetków wyniosła -4,9 (95% CI: -9,7; -0,4).

Tabela 21. Ocena serokonwersji/seroodpowiedzi, badanie Block 2012, TLAIV vs QLAIV

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

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

3) Odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 (seroprotekcja)

Autorzy podali, że odsetki osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne istotne różnice odnotowano dla miana przeciwciał przeciwko antygenowi B Yamagata – odsetek osób z mianem przynajmniej 32 był niższy wśród pacjentów szczepionych QLAIV w porównaniu do tych szczepionych TLAIV, 76% vs 82%, różnica -6% (95% CI: -9,2; -0,6). Pomimo istotności, różnica była stosunkowo niewielka, a większość pacjentów otrzymujących QLAIV uzyskiwała miano ≥ 32 . Jak zaznaczają autorzy, nie jest

jasne czy opisywany punkt koŃcowy (seroprotekcja) jest r3wnie istotny w przypadku szczepionek LAIV, co szczepionek IIV, z uwagi na fakt, że odpowiedź immunologiczna w przypadku szczepionek LAIV jest wywoływana zarówno w mechanizmie humoralnym, jak r3wnie kom3rkowym, w zakresie błony śluzowej.

TLAIV vs PBO – badania z randomizacją

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 badaŃ z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których przedstawiono por3wnanie donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki trójwaleentnej przeciw grypie (TLAIV) z placebo (w postaci soli fizjologicznej lub substancji pomocniczych szczepionki): *Belshe 1998*, *Bergen 2004*, *Bracco 2009*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*.

Dodatkowe dane do włączonych badaŃ odnaleziono ponadto w następujących publikacjach: *Ambrose 2014* (ocena efektywności szczepienia w postaci analizy socjalno-ekonomicznych punktów koŃcowych), *Ambrose 2014a* (ocena skuteczności szczepień z podziałem na cięŜkość grypy), *Belshe 2008* (ocena skuteczności i bezpieczeŃstwa szczepień u dzieci w wieku 2-7 lat), *Belshe 2000a* (ocena zapobiegania występowaniu zapalenia ucha środkowego), *Block 2009* (analiza *post-hoc* przedstawiająca wyniki na temat skuteczności szczepienia w populacji dzieci w wieku 2-6 lat), *Block 2011* (ocena skuteczności szczepienia rozpatrywana pod kątem występowania ostrego zapalenia ucha środkowego), *Heikkinen 2013* (ocena skuteczności szczepienia pod kątem występowania ostrego zapalenia ucha środkowego og3łem) i *Piedra 2002* (ocena długookresowego bezpieczeŃstwa w próbie *Belshe 1998*).

1) Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie

W wi3kszości publikacji albo jako główne wyniki prezentowano populację PP (*Bracco 2009*, *Forrest 2008* i *Vesikari 2006*) albo w definicji opisywanego punktu koŃcowego zdefiniowano, że analizy będą przeprowadzane w takiej populacji (*Tam 2007*), główną metaanalizę danych wykonano dla badaŃ, w których były dostępne informacje o skuteczności szczepionki (VE, z ang. *vaccine efficacy*) w populacji PP, natomiast jako analizę wrażliwości Wnioskodawca wykonał metaanalizę informacji z wszystkich prób, po pierwsze z populacji ITT, a gdzie takie dane nie były dostępne, wykorzystano informacje dla populacji PP.

Ponieważ Wnioskodawca uznał, iż niniejsza analiza była jedynie uzupełniającą dla szczepionki QLAIV, ze względu na zapis w ChPL dotyczące tego, iż skład QLAIV w duŜej mierze pokrywa się z TLAIV, a ich proces wytwarzania jest identyczny, dlatego teŜ przedstawił tylko ogólną skuteczność szczepionki TLAIV vs PBO, bez wyróżniania poszczególnych szczep3w, biorąc pod uwagę jedynie podział na szczepy dopasowane lub bez względu na ich dopasowanie.

Tabela 22. Liczba i odsetek pacjent3w z przypadkiem grypy potwierdzonej wirusologicznie, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*

Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)†	VE (95% CI)	
	N	n (%)	N	n (%)			
Sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane							
Bracco 2009	(PP)**	bd. [^]	bd.	bd. [^]	bd.	0,265 (0,19; 0,364)	73,5% (63,6%; 81,0%)
	24-35 mies., 2 dawki szczepienia#	344	bd.	332	bd.	0,182 (0,092; 0,332)	81,8% (66,8%; 90,8%)
Belshe 1998	(ITT)^^	1070	14 ^{^^^} (1,3%*)	532	94 (17,7%*)	0,07 (0,04; 0,13)	93% (87%; 96%) ^{^^^}
	24-71 mies., 2 dawki szczepienia, PP#	713	bd.	335	bd.	0,054 (0,025; 0,114)	94,6% (88,6%; 97,5%)
Forrest 2008***		bd.	bd.	bd.	bd.	0,378 (0,248; 0,564)	62,2% (43,6%; 75,2%)††
Tam 2007###	ITT	1900	70 (3,7%)	1274	157 (12,3%)	0,299 (0,222; 0,399)	70,1% (60,1%; 77,8%)
	PP	1653	56 (3,4%)	1111	139 (12,5%)	0,271 (0,195; 0,372)	72,9% (62,8%; 80,5%)
	PP (24-35 mies.)###	bd.	bd.	bd.	bd.	0,308 (0,196; 0,473)	69,2% (52,7%; 80,4%)
Vesikari 2006	ITT	1059	19 (1,8%)	725	79 (10,9%)	0,165 (0,094; 0,274)	83,5% (72,6%; 90,6%)
	PP	951	15 (1,6%)	665	72 (10,8%)	0,146 (0,078; 0,257)	85,4% (74,3%; 92,2%)
	≥24 mies.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,164 (0,074; 0,331)	83,6% (66,9%; 92,6%)
Sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie							
Bracco 2009 (PP)**		bd. [^]	bd.	bd. [^]	bd.	0,28 (0,202; 0,381)	72,0% (61,9%; 79,8%)

Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)†	VE (95% CI)	
	N	n (%)	N	n (%)			
Belshe 1998 (ITT) ^{^^}	1070	14 ^{^^^} (1,3%*)	532	94 (17,7%*)	0,07 (0,04; 0,13)	93% (87%; 96%) ^{^^^}	
Forrest 2008 ^{***}	bd.	bd.	bd.	bd.	0,514 (0,367; 0,712)	48,6% (28,8%; 63,3%)	
Tam 2007 ^{##}	ITT	1900	98 (5,2%)	1274	204 (16,0%)	0,322 (0,251; 0,412)	67,8% (58,8%; 74,9%)
	PP	1653	81 (4,9%)	1111	182 (16,4%)	0,299 (0,227; 0,391)	70,1% (60,9%; 77,3%)
Vesikari 2006	ITT	1059	23 (2,2%)	725	97 (13,4%)	0,162 (0,08; 0,258)	83,8% (74,2%; 90,2%)
	PP	951	18 (1,9%)	665	89 (13,4%)	0,141 (0,08; 0,237)	85,9% (76,3%; 92,0%)
Sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane							
Bracco 2009 (PP)	2 dawki w 1 sezonie	bd. [^]	bd.	bd. [^]	bd.	0,264 (0,088; 0,667)	73,6% (33,3%; 91,2%)
	24-48 mies., 2 dawki w 1 sezonie [@]	bd.	bd.	bd.	bd.	0,446 (0,141; 1,236)	55,4% (-23,6%; 85,9%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd. [^]	bd.	bd. [^]	bd.	0,348 (0,172; 0,688)	65,2% (31,2%; 82,8%)
	24-48 mies., 1 dawka w 1 sezonie [@]	bd.	bd.	bd.	bd.	0,359 (0,143; 0,869)	64,1% (13,1%; 85,7%)
Belshe 1998	ITT [‡]	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0; 0,369)	100% (63,1%; 100%)
Tam 2007	PP ^{†††}	771	12 (1,6%*)	494	49 (9,9%*)	0,157 (0,076; 0,299)	84,3% (70,1%; 92,4%)
	24-47 mies., PP ^{@@}	bd.	bd.	bd.	bd.	0,401 (0,226; 0,689)	59,9% (31,1%; 77,4%)
Vesikari 2006	ITT	658	22 (3,3%)	461	140 (30,4%)	0,11 (0,067; 0,173)	89,0% (82,7%; 93,3%)
	PP	640	21 (3,3%)	450	131 (29,1%)	0,113 (0,068; 0,18)	88,7% (82,0%; 93,2%)
Sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie							
Bracco 2009 (PP)	2 dawki w 1 sezonie	bd. [^]	bd.	bd. [^]	bd.	0,534 (0,328; 0,851)	46,6% (14,9%; 67,2%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd. [^]	bd.	bd. [^]	bd.	0,536 (0,365; 0,789)	46,4% (21,1%; 63,5%)
Belshe 1998	ITT ^{‡‡}	917	15 (1,5%*)	441	56 (12,7%*)	0,13 (0,07; 0,22)	87% (78%; 93%)
	26-85 mies., 2 dawki w 1 sezonie, PP [@]	bd.	bd.	bd.	bd.	0,133 (0,075; 0,235)	86,7% (76,5%; 92,5%)
	26-85 mies., 1 dawka w 1 sezonie, PP [@]	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0; 0,451)	100% (54,9%; 100,0%)
	2-7 lat, bez względu na dawkę w 1 sezonie, PP ^{###}	bd.	bd.	bd.	bd.	0,129 (0,074; 0,223)	87,1% (77,7%; 92,6%)
Tam 2007 (PP) ^{†††}	771	33 (4,3%*)	494	59 (11,9%*)	0,358 (0,227; 0,558)	64,2% (44,2%; 77,3%)	
Vesikari 2006	ITT	658	31 (4,7%)	461	148 (32,1%)	0,147 (0,096; 0,217)	85,3% (78,3%; 90,4%)
	PP	640	28 (4,4%)	450	139 (30,9%)	0,142 (0,091; 0,214)	85,8% (78,6%; 90,9%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

@ dane z publikacji *Block 2009*;

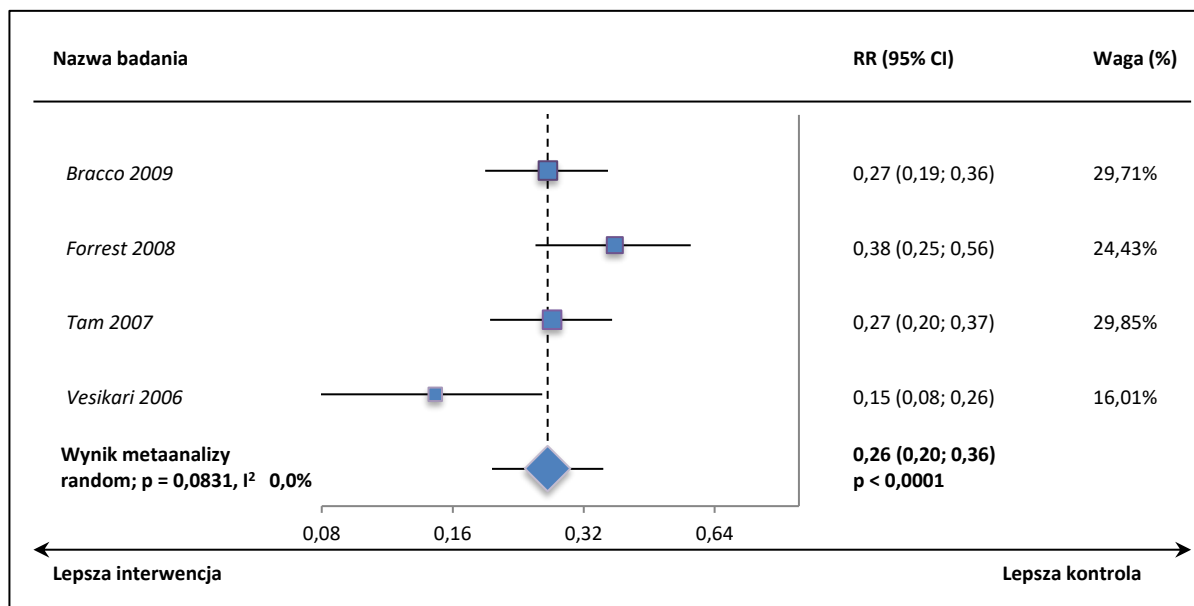
- @@ dane dla 2 sezonu, w którym nastąpiła re-randomizacja (nie uwzględniono jej w metaanalizach, gdyż nie wiadomo dla których z możliwych grup po ponownej randomizacji podano wyniki);
- ‡ dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluencz Tetra 2018*) – uwzględniono je zamiast danych dla "any" z publikacji *Belshe 2000*, gdyż w 2 sezonie szczep epidemiczny grypy poddany także ocenie A/Sydney nie był nie była zawarty w szczepionce, a jedynie podobny do zawartych szczepów i najprawdopodobniej dlatego wartość podana w publikacji w przypadku "any" wyniosła 87%, a nie jak w ChPL 100% dla oceny szczepów dopasowanych;
- ‡‡ dane z publikacji *Belshe 2000*;
- † obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;
- ‡‡ w publikacji *Forrest 2008* z wykresu odczytano dane na temat częstości przypadków grupy, która wyniosła odpowiednio 6,2% vs 17,5%, a obliczony przez autorów raportu RR = 0,36 (95% CI: 0,25; 0,53), p < 0,0001, VE = 64% (95% CI: 47%; 75%); z racji tego, że dane te jednak odczytano z wykresu, w przeprowadzonych analizach skorzystano z danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluencz Tetra 2018*);
- ‡‡‡ w badaniu *Tam 2007* podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie nie otrzymały szczepionki w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła dla wszystkich szczepów dopasowanych 56,2% (95% CI: 30,5%; 72,7%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 44,8% (95% CI: 18,2%; 62,9%); ponadto odnaleziono również informację o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia w 1 sezonie i jedną w drugim sezonie w porównaniu z dziećmi, które otrzymały dwie dawki w 1 sezonie i żadnej w drugim, która wyniosła dla wszystkich szczepów dopasowanych 64,2% (95% CI: 28,9%; 83,2%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 35,0% (95% CI: -2,9%; 59,5%);
- # w publikacji *Block 2009* odnaleziono dane dla tych badań, które prezentowały wyniki dla pierwszego sezonu w populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące, którzy otrzymali 2 dawki szczepienia;
- ## w badaniu *Tam 2007* podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które w 1 sezonie nie otrzymały leczenia, a w 2 sezonie otrzymały 1 dawkę w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła dla wszystkich szczepów dopasowanych 59,9% (95% CI: 31,3%; 77,4%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 56,7% (95% CI: 30,3%; 73,8%);
- ### dane z publikacji *Belshe 2008*;
- ^ populacja PP w 2 sezonie grypowym obejmowała 1364 pacjentów (42,6% z 3200 włączonych dzieci);
- ^^ skuteczność szczepionki między pacjentami w kohorcie z jedną dawką szczepienia w 1 sezonie, a z kohortą z dwiema dawkami była porównywalna, odpowiednio 89% (95% CI: 65%; 96%) vs 94% (95% CI: 88%; 97%);
- ^^^ dane z publikacji *Belshe 2000*, liczba ta jest o jednego chorego mniejsza niż w publikacji *Belshe 1998* – wykazano, że przypadek grypy nie był odpowiednio potwierdzony

Sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane

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

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

Tabela 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



Sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

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

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

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

Sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane

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

Dane z badania *Tam 2007* wskazują ponadto, że u pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę szczepienia tylko w sezonie 2, a w sezonie 1 byli w grupie PBO, więc byli nieszczepieni, w porównaniu do pacjentów będących w obu sezonach w grupie placebo, skuteczność dla wszystkich szczepów dopasowanych wyniosła 59,9% (95% CI: 31,3%; 77,4%). Było to mniej niż u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia w sezonie 1 i także były wcześniej nieszczepione (VE = 72,9% [95% CI: 62,8%; 80,5%]), co wskazuje na konieczność zastosowania dwóch dawek u dzieci wcześniej nieszczepionych. Ponadto w tej próbie podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie nie otrzymały szczepionki w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła 56,2% (95% CI: 30,5%; 72,7%). Była ona znacznie mniejsza niż w porównaniu pacjentów, którzy otrzymali w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie jedną dawkę w porównaniu do dzieci, które w żadnym z sezonów

nie otrzymały szczepienia (VE = 84,3% [95% CI: 70,1%; 92,4%]), co sugeruje konieczność ponownego szczepienia w kolejnym sezonie.

Sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

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

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

Dodatkowo w tej próbie podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie nie otrzymały szczepionki w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła 44,8% (95% CI: 18,2%; 62,9%). Była ona znacznie mniejsza niż w porównaniu pacjentów, którzy otrzymali w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w 2 jedną w porównaniu do dzieci, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia (VE = 64,2% [95% CI: 44,2%; 77,3%]), co wskazuje na konieczność ponownego szczepienia w kolejnym sezonie. Co więcej odnaleziono również publikację *Ambrose 2014a*, w której podano informację na temat skuteczności porównania TLAIV vs PBO z badania *Belshe 1998*, uwzględniając podział na różne rodzaje grypy – umiarkowana/ciężka lub łagodna. Skuteczność szczepionki była dla nich porównywalna i wyniosła odpowiednio 88,5% (95% CI: 77,4%; 94,9%) i 84,2% (95% CI: 56,7%; 94,3%).

2) Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

Ogółem

Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów z AOM ogółem, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*

Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)†	VE (95% CI)
	N	n (%)^	N	n (%)^		
Sezon 1, pierwszy epizod						
<i>Bracco 2009</i> (PP)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0,791 (0,636; 0,983)	20,9% (1,7%; 36,4%)
Sezon 1, wszystkie epizody						
<i>Bracco 2009</i> (PP)*	944	190 (20,1%)	941	233 (24,8%)	0,807 (0,649; 1,004)	19,3% (-0,4%; 35,1%)
<i>Belshe 1998</i> (PP)@	854	265 (31,0%)	417	160 (38,4%)	0,8 (0,644; 0,994)	20,0% (0,6%; 35,6%)^^
<i>Forrest 2008</i> (PP)	521	23 (4,4%)	515	33 (6,4%)	0,685 (0,371; 1,267)	31,5% (-26,7%; 62,9%)^^
<i>Tam 2007</i> (PP)	1649	61 (3,7%)	1105	41 (3,7%)	0,984 (0,61; 1,587)	1,6% (-58,7%; 39,0%)^^
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	951	274 (28,8%)	664	199 (30,0%)	0,952 (0,783; 1,157)	4,8% (-15,7%; 21,7%)

Badanie		TLAIV		PBO		RR (95% CI)†	VE (95% CI)
		N	n (%)^	N	n (%)^		
Sezon 2, pierwszy epizod							
<i>Bracco 2009</i> (PP)	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,967 (0,675; 1,382)	3,3% (-38,2%; 32,5%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,733 (0,532; 1,016)	26,7% (-1,6%; 46,8%)
Sezon 2, wszystkie epizody							
<i>Bracco 2009</i> (PP)	2 dawki w 1 sezonie	338	80 (23,7%)	342	81 (23,7%)	1,001 (0,706; 1,419)	-0,1% (-41,9%; 29,4%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,69 (0,503; 0,946)	31% (5,4%; 49,7%)
<i>Belshe 1998</i> @		747	143 (19,1%)	362	84 (23,2%)	0,817 (0,614; 1,086)	18,3% (-8,6%; 38,6%)^^
<i>Tam 2007</i> (PP)		770	16 (2,1%)	494	12 (2,4%)	0,866 (0,392; 1,911)	13,4% (-91,1%; 60,8%)^^
<i>Vesikari 2006</i> (PP)		639	90 (14,1%)	450	60 (13,3%)	1,064 (0,745; 1,52)	-6,4% (-52,0%; 25,5%)

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

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;

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

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

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

Pierwszy epizod

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

Wszystkie epizody

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

Przebiegające z gorączką

Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego z gorączką, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006*.

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

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

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

** obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;

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

Pierwszy epizod

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

Wszystkie epizody

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

Związane z gripą

Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego związanym z gripą, TLAIV vs PBO; badania Bracco 2009, Belshe 1998 i Vesikari 2006

Badanie [^]		TLAIV		PBO		RR (95% CI)†	VE (95% CI)
		N	n@ (%)	N	n@ (%)		
Sezon 1, pierwszy epizod							
Bracco 2009 (PP)*		bd.	bd.	bd.	bd.	0,265 (0,137; 0,491)	73,2% (50,9%; 86,3%)
Belshe 1998**		1070	1 (0,1%***)	532	20 (3,8%***)	0,025 (0,003; 0,185)***	97,5% (81,5%; 99,7%)***; 98%^^
Vesikari 2006 (PP)		951	3 (0,3%)	664	22 (3,3%)	0,095 (0,018; 0,317)	90,5% (68,3%; 98,2%)
Sezon 1, wszystkie epizody							
Bracco 2009 (PP)*		bd.	bd.	bd.	bd.	0,265 (0,147; 0,476)	73,5% (52,4%; 85,3%)
Vesikari 2006 (PP)		951	3 (0,3%)	664	22 (3,3%)	0,094 (0,028; 0,313)	90,6% (68,7%; 97,2%)

Badanie [^]		TLAIV		PBO		RR (95% CI) [†]	VE (95% CI)
		N	n@ (%)	N	n@ (%)		
Sezon 2, pierwszy epizod							
<i>Bracco 2009</i>	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,405 (0,039; 2,472)	59,5% (-147,2; 96,1%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,1 (0,002; 0,896)	90,0% (10,4%; 99,8%)
<i>Belshe 1998</i> **		917	2 (0,2%***)	441	17 (3,9%***)	0,06 (0,01; 0,24)***	94% (76%; 99%)***; 94% (78%; 99%)^^
<i>Vesikari 2006 (PP)</i>		639	1 (0,2%)	450	23 (5,1%)	0,031 (0,001; 0,189)	96,9% (81,1%; 99,9%)
Sezon 2, wszystkie epizody							
<i>Bracco 2009</i>	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,402 (0,078; 2,067)	59,8 (-106,7; 92,2%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,099 (0,012; 0,85)	90,1% (15,0%; 98,8%)
<i>Vesikari 2006 (PP)</i>		639	1 (0,2%)	450	23 (5,1%)	0,03 (0,004; 0,224)	97,0% (77,6%; 99,6%)

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

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

*** obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

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

Pierwszy epizod

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

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

Wszystkie epizody

Dla oceny wszystkich epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci zaszczepionych obserwowano znamienne zmniejszenie ryzyka jego wystąpienia w metaanalizach dla sezonu 1, jak i 2 z uwzględnieniem pacjentów z próby *Bracco 2009*, którzy otrzymali w sezonie 1 jedną dawkę, odpowiednio VE = 78% (95% CI: 63%; 87%) i VE = 95% (95% CI: 77%; 99%). Różnice między grupami nie były istotne, biorąc pod uwagę dane dla pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy w 1 sezonie otrzymali dwie dawki szczepienia – VE = 88% (95% CI: -49%; 99%). Na podstawie danych z włączonych w niniejszym raporcie badań wykazano, że skuteczność szczepionki wyrażona jako zmniejszenie ryzyka występowania AOM związanego z grypą wyniosła wśród dzieci w wieku 24-83 miesiące 91,4% (95% CI: 83,8%; 95,6%) (analiza bez względu na dopasowanie szczepów; odpowiednio w grupie TLAIV 11/4278 [0,26%] vs w grupie PBO 83/2784 [2,93%]).

3) Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych

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

Tabela 27. Liczba i odsetek pacjentów z LRD ogółem lub związanych z grypą, TLAIV vs PBO; badania Bracco 2009 i Belshe 1998

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji Belshe 2000;^{^^} dane z publikacji Belshe 2000a;

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach.

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

4) Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych

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

Tabela 28. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO; badanie Vesikari 2006

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

Punkt końcowy efektywności	TLAIV		PBO		VE (95% CI)
	N [^]	n ^{^^} (%)	N [^]	n ^{^^} (%)	
Liczba dni opuszczonej opieki dziennej (<i>day care missed</i>)	61786	883 (1,4%)	43842	984 (2,2%)	36,3% (30,2%; 41,9%)
Liczba dzieci z ≥ 1 wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR	640	84 (13,1%)	450	91 (20,2%)	35,1% (11,7%; 52,3%)
Liczba dzieci z ≥ 1 receptą na antybiotyki	640	148 (23,1%)	450	145 (32,2%)	28,2% (9,1%; 43,3%)
Czas trwania leczenia antybiotykowego [dni]	61915	1428 (2,3%)	43933	1333 (3,0%)	24,0% (18,0%; 29,5%)
Liczba dzieci z ≥ 1 lekiem zażywany z powodu chorób grypowych (<i>„flu” illness</i>) [*]	640	264 (41,3%)	450	247 (54,9%)	24,8% (10,2%; 37,1%)

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

[^] liczba dzieci lub łączna liczba dni;

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

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

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

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

Tabela 29. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO (badanie Vesikari 2006); publikacja Ambrose 2014

Punkt końcowy efektywności	TLAIV	PBO	Dodatkowe uwagi
	%	%	
Sezon 1			
Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem	45%	67%	-
Użycie antybiotyku	55%	42%	-
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	91%	78%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 3,1 vs 3,2
Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	55%	51%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 1,8 vs 2,3
Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska (<i>unscheduled healthcare provider visits</i>)	55%	62%	-
AOM	18%	20%	-
Absenteizm w opiece dziennej (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	63	388	$p < 0,001$[^]
Absenteizm w pracy (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	22	219	$p < 0,001$

Punkt końcowy efektywności	TLAIV	PBO	Dodatkowe uwagi
	%	%	
Sezon 2			
Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem	90%	85%	-
Użycie antybiotyku	29%	36%	-
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	86%	89%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 2,6 vs 3,6
Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	29%	44%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 2,8 vs 2,7
Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska (<i>unscheduled healthcare provider visits</i>)	14%	34%	-
AOM	10%	15%	-
Absenteizm w opiece dziennej (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	81	983	p < 0,001[^]
Absenteizm w pracy (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	25	365	p < 0,001

[^] redukcja w zakresie 84-92%.

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

Tabela 30. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO (badanie Belshe 1998); publikacja Belshe 2000a

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

TLAIV vs TIV – badania z randomizacją

Odnaleziono trzy badania z randomizacją oceniające porównanie TLAIV vs TIV: *Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007* oraz *Ilyushina 2015*. Dodatkowe wyniki z wymienionych prób odnaleziono w publikacjach: *Ambrose 2014*, *Ambrose 2014a*, *Belshe 2008*, *Block 2011* i *Heikkinen 2013* (dla badań *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*). Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV vs TIV odnaleziono w próbach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*. Punkty końcowe uwzględnione z oceny skuteczności ze wspomnianych badań to ocena zmniejszenia ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie (laboratoryjnie), ocena zmniejszenia ryzyka występowania poszczególnych rodzajów ostrego zapalenia ucha środkowego oraz ocena efektywności szczepienia, m.in. analiza użycia antybiotyków lub innych leków stosowanych w terapii zakażeniach dróg oddechowych czy liczby dni opuszczonych w szkole lub pracy.

1) Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie

Wnioskodawca przedstawił tylko ogólną skuteczność szczepionki TLAIV vs TIV, bez wyróżniania poszczególnych szczepów, biorąc pod uwagę jedynie podział na szczepy dopasowane lub bez względu na ich dopasowanie.

Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów z przypadkiem grypy potwierdzonej wirusologicznie, TLAIV vs TIV; badania Ashkenazi 2006 i Belshe 2007

Badanie		TLAIV		TIV		RR (95% CI)†	VE (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane							
Ashkenazi 2006	PP	1050	24 (2,3%)	1035	50 (4,8%)	0,473 (0,278; 0,784)	52,7% (21,6%; 72,2%)
	ITT	1101	25 (2,3%)	1086	52 (4,8%)	0,474 (0,282; 0,778)	52,6% (22,2%; 71,8%)
Belshe 2007	PP	3916	53 (1,4%)	3936	93 (2,4%)	0,555 (0,394; 0,776)	44,5% (22,4%; 60,6%)
	dzieci w wieku 24-35 mies.	1308*	17 (1,3%)	1333*	24 (1,8%)	0,674 (0,355; 1,258)	32,6% (-25,8%; 64,5%)
	dzieci w wieku 36-59 mies.	765*	13 (1,7%)	787*	37 (4,7%)	0,344 (0,176; 0,637)	65,6% (36,3%; 82,4%)
	dzieci w wieku 24-59 mies. [^]	bd.	bd.	bd.	bd.	0,475 (0,303; 0,733)	52,5% (26,7%; 69,7%)^{^^}
Sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie							
Ashkenazi 2006	PP	1050	29 (2,8%)	1035	60 (5,8%)	0,476 (0,295; 0,754)	52,4% (24,6%; 70,5%)
	ITT	1101	30 (2,7%)	1086	63 (5,8%)	0,47 (0,294; 0,737)	53,0% (26,3%; 70,6%)
Belshe 2007	PP	3916	153 (3,9%)	3936	338 (8,6%)	0,451 (0,371; 0,546)	54,9% (45,4%; 62,9%)
	dzieci w wieku 24-59 mies. [^]	bd.	bd.	bd.	bd.	0,455 (0,355; 0,582)	54,4% (41,8%; 64,5%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji Belshe 2008 (populacja PP);^{^^} dane dla populacji ITT w tej podgrupie były podobne: VE = 55,6% (95% CI: 32,0%; 71,5%);

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach.

Sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane

Bez względu na rodzaj danych wykorzystanych z badania *Ashkenazi 2006* (populacja PP lub ITT), wykazano istotnie większą skuteczność TLAIV wobec TIV pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie (wszystkie szczepy dopasowane) – dla obu porównań VE = 47% (95% CI: 30%; 60%). Na podstawie danych z próby Belshe 2007 oraz publikacji Belshe 2008, przedstawiających skuteczność szczepionki w populacji wiekowej 24-35 miesięcy, 36-59 miesięcy oraz zbiorczo 24-59 miesięcy wykonano dodatkowe metaanalizy danych w odniesieniu do populacji PP próby Ashkenazi 2006, które potwierdziły wcześniejsze wyniki – skuteczność TLAIV względem TIV wyniosła odpowiednio VE = 45% (95% CI: 19%; 63%), VE = 58% (95% CI: 38%; 72%) i VE = 53% (95% CI: 34%; 66%).

Sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

Biorąc pod uwagę szczepy bez względu na dopasowanie, u dzieci zaszczepionych TLAIV (w obu populacjach rozpatrywanych w badaniu *Ashkenazi 2006* – PP i ITT) w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali TIV, odnotowano istotne, 55% zmniejszenie ryzyka zachorowania na grypę potwierdzoną laboratoryjnie, VE = 55% (95% CI: 46%; 62%). Dodatkowo, w oparciu o dane z publikacji Belshe 2008, przeprowadzono metaanalizę danych w populacji wiekowej 24-59 miesięcy z próby Belshe 2007 w odniesieniu do populacji PP próby Ashkenazi 2006. Obserwowana skuteczność potwierdziła wcześniej otrzymane wyniki, VE = 54% (95% CI: 43%; 63%). odnaleziono również publikację *Ambrose 2014a*, w której podano informację na temat skuteczności porównania TLAIV vs PBO z badania *Belshe 2007*, uwzględniając podział na różne rodzaje grypy – umiarkowana/ciężka lub łagodna. Skuteczność szczepionki była dla nich nieco większa w przypadku pierwszej i wyniosła odpowiednio 52,2% (95% CI: 31,6%; 66,6%) i 45,0% (95% CI: 28,6%; 57,5%).

2) Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

Ocenę skuteczności szczepienia, rozumianą jako zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego (AOM, z ang. *acute otitis media*), odnaleziono w próbach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*. Dodatkowe informacje na temat odnaleziono również w publikacji *Heikkinen 2013*. W publikacji *Ashkenazi 2006* podano definicję AOM ogółem, który określono jako nieprawidłowy wygląd błony bębenkowej (pod względem koloru, położenia i/lub ruchliwości), sugerujący wysięk ucha środkowego z co najmniej jednym z następujących kryteriów: gorączka (38°C w odbytncy czy 37,5°C mierzona pod pachą), ból ucha, drażliwość, biegunka, wymioty, wyciek z ucha nie spowodowany zewnętrznym zapaleniem ucha lub inne objawy infekcji dróg oddechowych. Z kolei AOM

związane z gorączką zdefiniowano jako AOM, któremu towarzyszy gorączka (38°C w odbyticy czy 37,5°C mierzona pod pachą), a AOM związane z grypą jako przypadki AOM u dzieci z grypą potwierdzoną laboratoryjnie dla szczepu dopasowanego (*child with a positive culture for influenza virus antigenically similar to a strain in the vaccin*). Z kolei w publikacji *Heikkinen 2013* podano, że w drugiej próbie AOM ogółem rozpoznawano na podstawie diagnozy klinicznej wykonanej przez podmiot świadczący opiekę zdrowotną, ze stwierdzeniem gorączki jako części tej diagnozy.

Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentów z danym przypadkiem AOM, TLAIV vs TIV; badania Ashkenazi 2006 i Belshe 2007

Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI)†	VE (95% CI)	
	N	n (%)	N	n (%)			
AOM ogółem, wszystkie epizody^{^^**}							
<i>Belshe 2007</i>	3900	503 (12,9%)	3919	558 (14,2%)	0,897 (0,788; 1,02)	10,3% (-2,0%; 21,2%)	
<i>Ashkenazi 2006</i>	1048	50 (4,8%)	1034	50 (4,8%)	0,982 (0,653; 1,477)	1,8% (-47,7%; 34,7%)	
dane połączone (<i>pooled</i>)	4948	553 (11,2%)	4953	608 (12,3%)	0,903 (0,799; 1,021)	9,7% (-2,1%; 20,1%)	
AOM związane z grypą, pierwszy epizod^{^^}							
<i>Ashkenazi 2006[^]</i>	1050	2 (0,2%*)	1035	6 (0,6%*)	0,33 (0,07; 1,62); p = 0,1722*	67% (-62%; 93%)*	
<i>Belshe 2007</i>	wszystkie szczepy dopasowane	3916	10 (0,3%)	3936	10 (0,3%)	0,996 (0,404; 2,46)	0,4% (-146%; 59,6%)
	wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	3916	26 (0,7%)	3936	54 (1,4%)	0,494 (0,305; 0,785)	50,6% (21,5%; 69,5%), p=0,004

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** ponieważ autorzy publikacji *Heikkinen 2013* podali wyniki łączne dla obu prób, nie wykonywano osobnej metaanalizy danych; analiza w publikacji uwzględniła jedynie dzieci, które otrzymały pełny cykl szczepienia – 2 dawki w przypadku wcześniej nieszczepionych, a 1 dawkę w przypadku wcześniej szczepionych (w populacji PP);

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;

[^] przeliczono na populację PP (tak jak w badaniu *Belshe 2007*); dodatkowo w publikacji podano, że nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w częstości występowania wszystkich przypadków AOM (*all episodes of AOM*); wszystkie szczepy dopasowane;

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

W próbie *Ashkenazi 2006* nie odnotowano znamienych różnic między TLAIV i TIV we wpływie na zmniejszanie ryzyka występowania pierwszego epizodu AOM związanego z grypą – autorzy podali także, że nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w częstości występowania wszystkich przypadków AOM. Podobne obserwacje odnośnie AOM związanych z grypą poczynili autorzy badania *Belshe 2007*, biorąc pod uwagę wszystkie szczepy dopasowane. Z kolei w analizie bez względu na dopasowanie szczepów wykazano istotne, ponad 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 50,6% (95% CI: 21,5%; 69,5%), p = 0,004. Metaanaliza danych z obu badań (biorąc pod uwagę szczepy dopasowane), wykazała brak istotnych różnic między szczepieniem TLAIV a TIV w ocenie zmniejszania ryzyka występowania pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 24% (95% CI: -66%; 65%).

W dodatkowo odnalezionej publikacji *Heikkinen 2013* podano także informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV vs TIV w zmniejszaniu ryzyka wszystkich epizodów AOM ogółem, bez względu na dopasowanie szczepów – różnice między grupami nie były znamienne, VE = 9,7% (95% CI: -2,1%; 20,1%) (dane połączone z obu prób).

Z kolei w publikacji *Block 2011* wykazano, że skuteczność szczepionki (na podstawie danych z badań *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*) wyrażona jako zmniejszenie ryzyka występowania AOM związanego z grypą wyniosła wśród dzieci w wieku 24-83 miesiące 61,7% (95% CI: 20,9%; 82,7%) (analiza bez względu na dopasowanie szczepów). Nieco mniejsza była uwzględniając całą populację tych badań – VE = 54,0% (95% CI: 27,0%; 71,7%).

Tabela 33. Liczba i odsetek pacjentów z danym przypadkiem AOM związanym z grypą, TLAIV vs TIV; badania Ashkenazi 2006 i Belshe 2007 (publikacja Block 2011)

Publikacja	TLAIV		TIV		VE (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Dzieci w wieku 24-83 mies.					
Block 2011	2872	11 (0,38%)	2903	29 (1,00%)	61,7% (20,9%; 82,7%)
Cała populacja					
Block 2011	4966	28 (0,56%)	4971	61 (1,23%)	54,0% (27,0%; 71,7%)

3) Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych

W próbie *Belshe 2007* odnaleziono również informacje na temat oceny skuteczności szczepionki, rozpatrywanej jako zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych (w badaniu zdefiniowano ten punkt końcowy jako LRI, z ang. *lower respiratory illness* – w niniejszym rozdziale skorzystano ze skrótu LRD, jak dla opisu porównania TLAIV vs PBO). W próbie oceniono LRD związane z grypą.

Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów z LRD związanymi z grypą, TLAIV vs TIV; badanie Belshe 2007

Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI)†	VE (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
wszystkie szczepy dopasowane						
<i>Belshe 2007</i>	3916	8 (0,2%)	3936	11 (0,3%)	0,755 (0,29; 1,898)	24,5% (-89,8%; 71,0%)
wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie						
<i>Belshe 2007</i>	3916	18 (0,5%)	3936	33 (0,8%)	0,541 (0,298; 0,956)	45,9% (4,4%; 70,2%)

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach.

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

4) Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych

Dodatkowo w próbie *Ashkenazi 2006* przedstawiono ocenę efektywności szczepienia, m.in. ocenę użycia antybiotyków lub innych leków stosowanych w terapii zakażeń dróg oddechowych czy liczby dni opuszczonych w szkole lub pracy.

Tabela 35. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs TIV; badania Ashkenazi 2006

Punkt końcowy efektywności	TLAIV		TIV		VE (95% CI)
	N [^]	n ^{^^} (%)	N [^]	n ^{^^} (%)	
1 sezon					
Użycie antybiotyków lub innych leków stosowanych w terapii zakażeń dróg oddechowych	1048	368 (35,1%)	1034	354 (32,2%)	-2,6% (-16,3; 9,5%)
Niezaplanowane wizyty lekarskie (<i>unscheduled healthcare provider visits</i>) [dn]	72476	878 (1,2%)	71337	949 (1,3%)	8,9% (1,5%; 15,8%)
Nocna hospitalizacja	1048	12 (1,1%)	1034	11 (1,1%)	-7,6% (-134,6%; 50,3%)
Liczba dni opuszczonych w szkole, przedszkole czy opiece dziennej	55892	1145 (2,0%)	55490	1357 (2,4%)	16,2% (10,4%; 21,6%)
Świszczący oddech związany chorobami grypopodobnymi (<i>influenza-like illness</i>)	1048	77 (7,3%)	1034	71 (6,9%)	-7,0% (-42,2%; 19,4%)

[^] liczba dzieci lub łączna liczba dni;

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

Spośród punktów końcowych analizowanych w ramach oceny efektywności szczepionki, tylko w przypadku niezaplanowanych wizyt lekarskich i liczby dni opuszczonych w szkole, przedszkolu czy opiece dziennej odnotowano istotne różnice między dziećmi szczepionymi TLAIV, a tymi, które otrzymały TIV. Szczepienie doprowadziło do około 9% zmniejszenia ryzyka konieczności niezaplanowanych wizyt lekarskich i około 16% zmniejszenie ryzyka opuszczenia dni w szkole, przedszkolu czy dziennej opiece z powodu choroby, odpowiednio VE = 8,9% (95% CI: 1,5%; 15,8%) i VE = 16,2% (10,4%; 21,6%).

Dodatkowo w publikacji *Ambrose 2014* odnaleziono informacje na temat oceny efektywności w populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące z potwierdzoną grypą z badania *Ashkenazi 2006* (ocena absenteizmu została przeprowadzona w ogólnej populacji badania). Zebrano je w poniższej tabeli poglądowo, gdyż w publikacji tej nie podano dokładnych informacji na temat liczby pacjentów uwzględnionych w analizach, co uniemożliwiło obliczenia RR i VE. Autorzy wskazali jednak, że u dzieci szczepionych TLAIV w porównaniu do pacjentów z grupy TIV istotnie mniejszy był absenteizm w szkole lub opiece dziennej ($p < 0,01$).

Tabela 36. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs TIV (badanie Ashkenazi 2006); publikacja Ambrose 2014

Punkt końcowy efektywności	TLAIV	PBO	Dodatkowe uwagi
	%	%	
Sezon 1			
Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem	83%	76%	-
Użycie antybiotyku	17%	26%	-
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	57%	83%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 3,0 vs 4,3
Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska (<i>unscheduled healthcare provider visits</i>)	26%	11%	-
AOM	9%	9%	-
Absenteizm w opiece dziennej lub szkole (liczba dni opuszczonych na 1000 dzieci)	49	199	p < 0,01, 75% redukcja

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

QLAIV vs TLAIV – badania z randomizacją

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

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

Tabela 37. Wyniki oceny bezpieczeństwa w całej analizowanej populacji, badanie Block 2012, QLAIV vs TLAIV

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

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

odnotowano 6 (0,4%) SAEs w grupie QLAIV oraz 5 (0,5%) w grupie TLAIV i również nie stwierdzono, by różnice te były znamienne statystycznie.

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa wśród dzieci w wieku 2-8 lat, którzy otrzymali 2 dawki szczepionek

Tabela 38. Wyniki oceny bezpieczeństwa wśród dzieci w wieku 2-8 lat, badanie Block 2012, QLAIV vs TLAIV

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

Wśród dzieci w wieku 2-8 lat zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w przypadku obu szczepionek, przy czym obserwowano mniej przypadków zdarzeń niepożądanych po podaniu drugiej dawki szczepionki niż po podaniu pierwszej dawki. Dodatkowo, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych po podaniu 2 dawki szczepionki było istotnie niższe u dzieci otrzymujących QLAIV niż u pacjentów otrzymujących TLAIV, RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,95), NNH = 25 (95% CI: 14; 162), p = 0,0181. Podobnie jak w całej populacji, istotnie częściej w przypadku szczepionki QLAIV obserwowano gorączkę, RR = 1,66 (95% CI: 1,02; 2,70), NNH = 50 (95% CI: 26; 467), p = 0,0398, jednak przypadki gorączki ≥ 39 stopni były rzadkie i nie różniły się istotnie między grupami. Poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowano z podobną częstością u osób otrzymujących oba rodzaje szczepionek i najczęściej obserwowano katar (31,6% vs 28,1%, QLAIV vs TLAIV), kaszel (15,2% vs 15,5%), zmniejszona aktywność (apatia, 8,5% vs 7,8%), ból głowy (8,4% vs 8,9%) oraz ból gardła (7,2% vs 6,6%).

TLAIV vs PBO – badania z randomizacją

W ośmiu badaniach porównujących TLAIV z placebo wykonano ocenę bezpieczeństwa stosowanej szczepionki. W metaanalizach uwzględniono dane dla punktów końcowych zbieżnych w badaniach oceniających TLAIV vs PBO, odpowiednio po podaniu pierwszej lub drugiej dawki szczepionki w sezonie pierwszym lub dla sezonu

drugiego. Z uwagi na formę raportowania danych w publikacjach źródłowych dla żadnego z punktów końcowych nie było możliwe uwzględnienie danych z badań *Bergen 2004* i *Zangwill 2001*.

Pierwszy sezon, po podaniu pierwszej dawki

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

Podanie szczepionki TLAIV zamiast PBO związane było również ze znamienym zwiększeniem ryzyka wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, o 16%, RR = 1,16 (95% CI: 1,07; 1,26), NNH = 33 (95% CI: 22; 72), $p = 0,0004$ (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, $p = 0,2905$ na podstawie danych z prób *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*). W przypadku metaanaliz wykonanych dla danych z wyższym progiem odcięcia temperatury ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$) różnice odnotowane pomiędzy grupami nie były znamienne. W grupie TLAIV w porównaniu do grupy PBO istotnie statystycznie częściej odnotowywano obniżenie apetytu, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,17), NNH = 44 (95% CI: 24; 299), $p = 0,0236$ (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu *fixed*, $p = 0,1351$). Kaszel występował istotnie rzadziej u pacjentów z grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RR = 0,92 (95% CI: 0,88; 0,96), NNT = 25 (95% CI: 7; 52), $p = 0,0002$ (metaanaliza wykonana modelem *fixed*, $p = 0,2064$).

Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; pierwszy sezon, po podaniu pierwszej dawki

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki									
Jakiegokolwiek AE ¹	<i>Breiman 2009</i> ²	816*	672 (82,4%)	821*	675 (82,2%)	1,00 (0,96; 1,05) $p=0,9425$	0,00 (-0,04; 0,04) $p=0,9425$	<i>fixed</i> ; $p=0,8654$, $I^2=0,0\%$	1,00 (0,98; 1,02) $p=0,9144$
	<i>Bracco 2009</i>	2127 ⁹	579* (27,2%)	527 ⁹	149* (28,2%)	0,96 (0,83; 1,12) $p=0,6266$	-0,01 (-0,05; 0,03) $p=0,6304$		
	<i>Tam 2007</i>	961*	933 (97,1%)	616*	596 (96,8%)	1,00 (0,99; 1,02) $p=0,7104$	0,00 (-0,01; 0,02) $p=0,7103$		
	<i>Vesikari 2006</i>	961*	933 (97,1%)	616*	596 (96,8%)	1,00 (0,99; 1,02) $p=0,7104$	0,00 (-0,01; 0,02) $p=0,7103$		
Katar ³	<i>Belshe 1998</i>	1070	621* (58%)	532	250* (47%)	1,24 (1,11; 1,37) $p<0,0001$	0,11 (0,06; 0,16) NNH=10 (7; 18) $p<0,0001$	<i>random</i> ; $p=0,0087$, $I^2=67,6\%$	1,12 (1,06; 1,18) NNH=14 (10; 27) $p < 0,0001$
	<i>Breiman 2009</i> ²	819*	573 (70,0%)	825*	517 (62,7%)	1,12 (1,04; 1,20) $p=0,0018$	0,07 (0,03; 0,12) NNH=14 (9; 37) $p=0,0017$		
	<i>Bracco 2009</i>	2127 ⁹	1512* (71,1%)	527 ⁹	363* (68,9%)	1,03 (0,97; 1,10) $p=0,3304$	0,02 (-0,02; 0,07) $p=0,3256$		
	<i>Tam 2007</i>	1856*	1151 (62,0%)	1244*	647 (52,0%)	1,19 (1,12; 1,27) $p<0,0001$	0,10 (0,06; 0,14) NNH=10 (8; 16) $p<0,0001$		
	<i>Vesikari 2006</i>	1021*	840 (82,3%)	682*	514 (75,4%)	1,09 (1,04; 1,15) $p=0,0008$	0,07 (0,03; 0,11) NNH=15 (10; 35) $p=0,0007$		
	<i>Vesikari 2006a</i>	96*	77 (80,2%)	97*	73 (75,3%)	1,07 (0,92; 1,24) $p=0,4092$	0,05 (-0,07; 0,17) $p=0,4076$		
Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ⁴	<i>Belshe 1998</i>	1070	161* (15%)	532	59* (11%)	1,36 (1,03; 1,79) $p=0,0324$	0,04 (0,01; 0,07) NNH=26 (14; 188) $p=0,0234$	<i>fixed</i> ; $p=0,2905$, $I^2=19,5\%$	1,16 (1,07; 1,26) NNH=33 (22; 72) $p=0,0004$
	<i>Breiman 2009</i> ²	797*	181 (22,7%)	798*	178 (22,3%)	1,02 (0,85; 1,22) $p=0,8467$	0,00 (-0,04; 0,05) $p=0,8467$		
	<i>Bracco 2009</i>	2127 ⁹	366* (17,2%)	527 ⁹	85* (16,1%)	1,07 (0,86; 1,32) $p=0,5568$	0,01 (-0,02; 0,05) $p=0,5489$		

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
	Tam 2007	1770*	393 (22,2%)	1188*	209 (17,6%)	1,25 (1,08; 1,45) p=0,0037	0,04 (0,02; 0,07) NNH=23 (14; 66) p=0,0028		
	Vesikari 2006	919	294 (32,0%)	601*	167 (27,8%)	1,15 (0,98; 1,35) p=0,0837	0,04 (0,00; 0,09) p=0,0784		
Gorączka ≥38°C 4,5	Breiman 2009 ²	789*	56 (7,1%)	800*	52 (6,5%)	1,09 (0,76; 1,57)* p=0,6362*	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6361	<i>fixed</i> ; p=0,8604, I ² =0,0%	1,08 (0,90; 1,29) p=0,3986
	Tam 2007	1776*	87 (4,9%)	1171	48 (4,1%)	1,20 (0,85; 1,69) p=0,3108	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,3011		
	Vesikari 2006	890*	65 (7,3%)	575*	42 (7,3%)	1,00 (0,69; 1,45) p=0,9994	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9994		
	Vesikari 2006a	84*	43 (51,2%)	86*	44 (51,2%)	1,00 (0,75; 1,34) p=0,9971	0,00 (-0,15; 0,15) p=0,9971		
Gorączka ≥40,0°C 4,6	Breiman 2009 ²	818* ²	0 (0,0%)	800*	4 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,02) p=0,1363	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,0719	<i>fixed</i> ; p=0,1488, I ² =43,9%	0,74 (0,36; 1,54) p=0,4247
	Tam 2007	1667*	5 (0,3%)	1000*	2 (0,2%)	1,50 (0,29; 7,72) p=0,6277	0,00 (0,00; 0,00) p=0,6077		
	Vesikari 2006	889*	8 (0,9%)	500*	2 (0,4%)	2,25 (0,48; 10,55) p=0,3039	0,00 (0,00; 0,01) p=0,2387		
	Vesikari 2006a	75*	3 (4,0%)	77*	8 (10,4%)	0,39 (0,11; 1,40) p=0,1464	-0,06 (-0,15; 0,02) p=0,1235		
Zmniejszona aktywność (apatia) 7	Belshe 1998	1070	171* (16%)	532	64* (12%)	1,33 (1,02; 1,74) p=0,0376	0,04 (0,00; 0,07) NNH=26 (14; 238) p=0,0283	<i>random</i> ; p=0,0599, I ² =55,8%	1,12 (0,97; 1,29) p=0,1292
	Breiman 2009 ²	816*	120 (14,7%)	827*	143 (17,3%)	0,85 (0,68; 1,06) p=0,1537	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,1526		
	Bracco 2009	2127 ⁹	389* (18,3%)	527 ⁹	90* (17,1%)	1,07 (0,87; 1,32) p=0,5196	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,5107		
	Tam 2007	1851*	248 (13,4%)	1243*	133 (10,7%)	1,25 (1,03; 1,53) p=0,0260	0,03 (0,00; 0,05) NNH=38 (20; 262) p=0,0224		
	Vesikari 2006	929*	224 (24,1%)	641*	132 (20,6%)	1,17 (0,97; 1,42) p=0,1038	0,04 (-0,01; 0,08) p=0,0979		
Ból głowy 8	Vesikari 2006	240*	36 (15,0%)	169*	15 (8,9%)	1,69 (0,96; 2,99) p=0,0708	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0540	<i>fixed</i> ; p=0,8205, I ² =0,0%	1,65 (0,97; 2,80) p=0,0643
	Vesikari 2006a	89*	4 (4,5%)	94*	3 (3,2%)	1,41 (0,32; 6,12) p=0,6478	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,6473		
Ból gardła 8	Vesikari 2006	875*	98 (11,2%)	610*	72 (11,8%)	0,95 (0,71; 1,26) p=0,7193	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7205	<i>fixed</i> ; p=0,8604, I ² =0,0%	0,94 (0,72; 1,23) p=0,6517
	Vesikari 2006a	92*	11 (12,0%)	96*	13 (13,5%)	0,88 (0,42; 1,87) p=0,7450	-0,02 (-0,11; 0,08) p=0,7444		
Kaszel	Breiman 2009 ²	818*	374 (45,7%)	825*	402 (48,7%)	0,94 (0,85; 1,04) p=0,2227	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,2221	<i>fixed</i> ; p=0,2064, I ² =32,2%	0,92 (0,88; 0,96) NNT=25 (17; 52) p=0,0002
	Bracco 2009	2127 ⁹	1070* (50,3%)	527 ⁹	307* (58,3%)	0,86 (0,79; 0,94) p=0,0006	-0,08 (-0,13; -0,03) NNH=13 (8; 31) p=0,0010		
	Tam 2007	1848*	630 (34,1%)	1246*	481 (38,6%)	0,88 (0,80; 0,97) p=0,0099	-0,05 (-0,08; -0,01) NNH=23 (13; 96) p=0,0106		

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
	Vesikari 2006	964*	541 (56,1%)	656*	373 (56,9%)	0,99 (0,90; 1,08) p=0,7679	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7682		
	Vesikari 2006a	93*	47 (50,5%)	97*	49 (50,5%)	1,00 (0,76; 1,33) p=0,9976	0,00 (-0,14; 0,14) p=0,9976		
Dreszcze	Vesikari 2006	229*	16 (7,0%)	170*	19 (11,2%)	0,63 (0,33; 1,18) p=0,1469	-0,04 (-0,10; 0,02) p=0,1550	fixed; p=0,8793, I ² =0,0%	0,64 (0,36; 1,13) p=0,1214
	Vesikari 2006a	91*	4 (4,4%)	95*	6 (6,3%)	0,70 (0,20; 2,39) p=0,5642	-0,02 (-0,08; 0,05) p=0,5599		
Ból mięśni	Vesikari 2006	222*	22 (9,9%)	162*	12 (7,4%)	1,34 (0,68; 2,62) p=0,3971	0,03 (-0,03; 0,08) p=0,3838	fixed; p=0,4989, I ² =0,0%	1,23 (0,66; 2,29) p=0,5231
	Vesikari 2006a	87*	2 (2,3%)	91*	3 (3,3%)	0,70 (0,12; 4,07) p=0,6889	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,6858		
Drażliwość	Breiman 2009 ²	817*	228 (27,9%)	826*	233 (28,2%)	0,99 (0,85; 1,16) p=0,8919	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,8919	fixed; p=0,5287, I ² =0,0%	1,05 (0,98; 1,13) p=0,1490
	Bracco 2009	2127 ⁹	596* (28,0%)	527 ⁹	150* (28,5%)	0,98 (0,85; 1,15) p=0,8395	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,8402		
	Tam 2007	1846*	445 (24,1%)	1244*	265 (21,3%)	1,13 (0,99; 1,29) p=0,0705	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0667		
	Vesikari 2006	925*	371 (40,1%)	635*	242 (38,1%)	1,05 (0,93; 1,19) p=0,4289	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,4265		
	Vesikari 2006a	94*	39 (41,5%)	95*	32 (33,7%)	1,23 (0,85; 1,78) p=0,2702	0,08 (-0,06; 0,22) p=0,2665		
Wymioty	Breiman 2009 ²	819*	140 (17,1%)	826*	157 (19,0%)	0,90 (0,73; 1,11) p=0,3135	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3129	fixed; p=0,2467, I ² =26,2%	0,97 (0,88; 1,07) p=0,5445
	Bracco 2009	2127 ⁹	362* (17,0%)	527 ⁹	73* (13,9%)	1,23 (0,97; 1,55) p=0,0828	0,03 (0,00; 0,07) p=0,0642		
	Tam 2007	1843*	282 (15,3%)	1240*	212 (17,1%)	0,89 (0,76; 1,05) p=0,1820	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,1863		
	Vesikari 2006	922*	153 (16,6%)	634*	109 (17,2%)	0,97 (0,77; 1,21) p=0,7566	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7573		
	Vesikari 2006a	95*	6 (6,3%)	95*	6 (6,3%)	1,00 (0,33; 2,99) p=1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p=1,0000		
Ból brzucha	Belshe 1998	1070	19 (1,8%*)	532	1 (0,2%*)	9,45 (1,27; 70,38)* p=0,0284*	0,02 (0,01; 0,02) NNH=63 (41; 140) p=0,0004	random; p=0,0308, I ² =78,5%	2,54 (0,30; 21,52) p=0,3918
	Breiman 2009 ²	817*	116 (14,2%)	826*	109 (13,2%)	1,08 (0,84; 1,37) p=0,5548	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5547		
Obniżenie apetytu	Breiman 2009 ²	817*	246 (30,1%)	825*	254 (30,8%)	0,98 (0,84; 1,13) p=0,7654	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7654	fixed; p=0,1351, I ² =46,0%	1,09 (1,01; 1,17) NNH=44 (24; 299) p=0,0236
	Bracco 2009	2127 ⁹	587* (27,6%)	527 ⁹	134* (25,4%)	1,09 (0,92; 1,28) p=0,3205	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,3082		
	Tam 2007	1851*	448 (24,2%)	1244*	245 (19,7%)	1,23 (1,07; 1,41) p=0,0035	0,05 (0,02; 0,07) NNH=23 (14; 65) p=0,0027		
	Vesikari 2006	950*	358 (37,7%)	643*	234 (36,4%)	1,04 (0,91; 1,18) p=0,6013	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,6000		
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	Breiman 2009 ²	817*	174 (21,3%)	824*	178 (21,6%)	0,99 (0,82; 1,19) p=0,8806	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,8806	fixed; p=0,2481, I ² =26,0%	1,06 (0,97; 1,15) p=0,2189

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
	<i>Bracco 2009</i>	2127 ⁹	423* (19,9%)	527 ⁹	114* (21,6%)	0,92 (0,77; 1,10) p=0,3692	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3810		
	<i>Tam 2007</i>	1854*	395 (21,3%)	1239*	228 (18,4%)	1,16 (1,00; 1,34) p=0,0497	0,03 (0,00; 0,06) NNH=35 (18; 1919) p=0,0460		
	<i>Vesikari 2006</i>	839*	224 (26,7%)	570*	134 (23,5%)	1,14 (0,94; 1,37) p=0,1794	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,1733		
	<i>Vesikari 2006a</i>	95*	13 (13,7%)	95*	16 (16,8%)	0,81 (0,41; 1,59) p=0,5462	-0,03 (-0,13; 0,07) p=0,5447		

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

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

5 w badaniu *Breiman 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* $\geq 38,6$ °C; w badaniu *Vesikari 2006a* ≥ 38 °C; nieuwzględnienie w metaanalizie danych z próby *Vesikari 2006a* nie wpływa istotnie na kierunek efektu, RR = 1,10 (95% CI: 0,89; 1,35), p = 0,3697 (metaanaliza wykonana za pomocą modelu *fixed*, p = 0,7888, I² = 0,0%);

6 w badaniu *Vesikari 2006a* przyjęto punkt odciążenia $\geq 39,1$ °C; nieuwzględnienie w metaanalizie danych z tej próby nie wpływa na istotność wyniku, RR = 1,04 (95% CI: 0,42; 2,58), p = 0,9320 (metaanaliza wykonana za pomocą modelu *fixed*, p = 0,1784, I² = 42,0%);

7 nie uwzględniono danych z badania *Vesikari 2006a*, gdzie AEs definiowano jako ospałość (*lethargy*); wg słownika Meddra nie są to AEs równoważne;

8 w badaniu *Vesikari 2006* podano, że nie wszystkie dzieci były w stanie zwerbalizować oceniany objaw;

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

Pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki

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

Tabela 40. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki									
Jakiegokolwiek AE ¹	<i>Breiman 2009</i> ²	744*	571 (76,7%)	765*	564 (73,7%)	1,04 (0,98; 1,10) p=0,1740	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,1736	<i>random</i> ; p=0,0187, I ² =69,9%	1,03 (0,98; 1,09) p=0,2172
	<i>Bracco 2009</i>	964 ⁶	265* (27,5%)	1447 ⁶	386* (26,7%)	1,03 (0,90; 1,18) p=0,6590	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6599		
	<i>Tam 2007</i>	1622*	1030 (63,5%)	1110*	657 (59,2%)	1,07 (1,01; 1,14) p=0,0243	0,04 (0,01; 0,08) NNH=24 (13; 170) p=0,0231		
	<i>Vesikari 2006</i>	800*	764 (95,5%)	529*	504 (95,3%)	1,00 (0,98; 1,03) p=0,8480	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,8480		
SAEs	<i>Belshe 1998</i>	1070	4 (0,4%*)	532	1 (0,2%*)	1,99 (0,22; 17,75) p=0,5381	0,00 (0,00; 0,01) p=0,4826	<i>fixed</i> ; p=0,4998, I ² =0,0%	0,97 (0,59; 1,58) p=0,8877
	<i>Bracco 2009</i>	1067 ⁶	41* (3,8%)	526 ⁶	22* (4,1%)	0,92 (0,55; 1,53) p=0,7433	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,7467		
Katar ³	<i>Breiman 2009</i> ²	753*	452 (60,0%)	769*	444 (57,7%)	1,04 (0,96; 1,13) p=0,3642	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,3640	<i>fixed</i> ; p=0,7302, I ² =0,0%	1,05 (1,01; 1,09) NNH=34 (20; 117) p=0,0061
	<i>Bracco 2009</i>	964 ⁶	619* (64,2%)	1447 ⁶	894* (61,8%)	1,04 (0,98; 1,11) p=0,2241	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,2255		
	<i>Tam 2007</i>	1661*	827 (49,8%)	1118*	510 (45,6%)	1,09 (1,01; 1,18) p=0,0324	0,04 (0,00; 0,08) NNH=24 (13; 257) p=0,0306		
	<i>Vesikari 2006</i>	905*	659 (72,8%)	608*	428 (70,4%)	1,03 (0,97; 1,10) p=0,3085	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,3065		
Gorączka $\geq 37,5$ °C ⁴	<i>Bracco 2009</i>	964 ⁶	189* (19,6%)	1447 ⁶	242* (16,7%)	1,17 (0,99; 1,39) p=0,0700	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0738	<i>fixed</i> ; p=0,3127, I ² =15,8%	1,03 (0,94; 1,12) p=0,5703
	<i>Breiman 2009</i> ²	730*	143 (19,6%)	752*	155 (20,6%)	0,95 (0,78; 1,16) p=0,6235	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6233		

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
	Tam 2007	1586*	241 (15,2%)	1093*	164 (15,0%)	1,01 (0,84; 1,22) p=0,8922	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,8921		
	Vesikari 2006	824*	257 (31,2%)	554*	180 (32,5%)	0,96 (0,82; 1,12) p=0,6101	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,6114		
Gorączka ≥38°C 4,5	Breiman 2009 ²	724*	55 (7,6%)	755*	40 (5,3%)	1,43 (0,97; 2,13) p=0,0732	0,02 (0,00; 0,05) p=0,0721	fixed; p=0,3758, I ² =0,0%	1,13 (0,92; 1,39) p=0,2376
	Tam 2007	1600*	64 (4,0%)	1079*	41 (3,8%)	1,05 (0,72; 1,55) p=0,7935	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,7924		
	Vesikari 2006	809*	89 (11,0%)	537*	58 (10,8%)	1,02 (0,75; 1,39) p=0,9081	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,9079		
Gorączka ≥40,0°C 4	Breiman 2009 ²	753* ₃	1 (0,1%)	769* ₃	4 (0,5%)	0,26 (0,03; 2,28) p=0,2215	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,1837	fixed; p=0,6500, I ² =0,0%	0,62 (0,26; 1,49) p=0,2863
	Tam 2007	1667*	5 (0,3%)	1000*	4 (0,4%)	0,75 (0,20; 2,79) p=0,6673	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,6772		
	Vesikari 2006	800*	4 (0,5%)	500*	3 (0,6%)	0,83 (0,19; 3,71) p=0,8108	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8144		
Kaszel	Breiman 2009 ²	752*	319 (42,4%)	769*	333 (43,3%)	0,98 (0,87; 1,10) p=0,7280	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7280	fixed; p=0,9080, I ² =0,0%	1,00 (0,95; 1,05) p=0,9941
	Bracco 2009	964 ⁶	475* (49,3%)	1447 ⁶	725* (50,1%)	0,98 (0,91; 1,07) p=0,6902	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6897		
	Tam 2007	1656*	568 (34,3%)	1116*	374 (33,5%)	1,02 (0,92; 1,14) p=0,6683	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6676		
	Vesikari 2006	878*	498 (56,7%)	597*	334 (55,9%)	1,01 (0,93; 1,11) p=0,7691	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,7688		
Drażliwość	Breiman 2009 ²	753*	137 (18,2%)	766*	154 (20,1%)	0,90 (0,74; 1,11) p=0,3445	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3438	fixed; p=0,5609, I ² =0,0%	1,02 (0,94; 1,11) p=0,6644
	Bracco 2009	964 ⁶	215* (22,3%)	1447 ⁶	297* (20,5%)	1,09 (0,93; 1,27) p=0,2949	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,2986		
	Tam 2007	1656*	260 (15,7%)	1113*	167 (15,0%)	1,05 (0,87; 1,25) p=0,6194	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6178		
	Vesikari 2006	844*	266 (31,5%)	565*	178 (31,5%)	1,00 (0,85; 1,17) p=0,9962	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9962		
Wymioty	Breiman 2009 ²	754*	101 (13,4%)	767*	99 (12,9%)	1,04 (0,80; 1,34) p=0,7784	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,7784	fixed; p=0,9895, I ² =0,0%	1,02 (0,91; 1,14) p=0,7938
	Bracco 2009	964 ⁶	141* (14,6%)	1447 ⁶	213* (14,7%)	0,99 (0,82; 1,21) p=0,9493	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9493		
	Tam 2007	1653*	195 (11,8%)	1114*	127 (11,4%)	1,03 (0,84; 1,28) p=0,7499	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7491		
	Vesikari 2006	824*	112 (13,6%)	566*	77 (13,6%)	1,00 (0,76; 1,31) p=0,9949	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9949		
Zmniejszona aktywność (apatia)	Breiman 2009 ²	752*	88 (11,7%)	422*	49 (11,6%)	1,01 (0,73; 1,40) p=0,9629	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9629	fixed; p=0,9646, I ² =0,0%	0,99 (0,88; 1,11) p=0,8050
	Bracco 2009	964 ⁶	125* (13,0%)	1447 ⁶	187* (12,9%)	1,00 (0,81; 1,24) p=0,9751	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9751		
	Tam 2007	1663*	133 (8,0%)	1116*	96 (8,6%)	0,93 (0,72; 1,20) p=0,5698	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,5724		
	Vesikari 2006	821*	202 (24,6%)	569*	140 (24,6%)	1,00 (0,83; 1,21) p=0,9999	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9999		
Obniżenie apetytu	Breiman 2009 ²	752*	182 (24,2%)	767*	168 (21,9%)	1,10 (0,92; 1,33) p=0,2878	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,2875	random; p=0,0419, I ² =63,5%	1,03 (0,90; 1,18) p=0,6409
	Bracco 2009	964 ⁶	242* (25,1%)	1447 ⁶	308* (21,3%)	1,18 (1,02; 1,37) p=0,0282	0,04 (0,00; 0,07) NNH=27 (14; 276) p=0,0303		
	Tam 2007	1657*	275 (16,6%)	1120*	214 (19,1%)	0,87 (0,74; 1,02) p=0,0878	-0,03 (-0,05; 0,00) p=0,0916		
	Vesikari 2006	869*	293 (33,7%)	582*	196 (33,7%)	1,00 (0,86; 1,16) p=0,9874	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9874		
	Breiman 2009 ²	753*	125 (16,6%)	770*	144 (18,7%)	0,89 (0,71; 1,10) p=0,2829	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,2819		0,99 (0,90; 1,09) p=0,8448

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	Bracco 2009	964 ⁶	176* (18,3%)	1447 ⁶	229* (15,8%)	1,15 (0,96; 1,38) p=0,1172	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1218	<i>fixed</i> ; p=0,2393, I ² =28,8%	
	Tam 2007	1650*	231 (14,0%)	1116*	163 (14,6%)	0,96 (0,80; 1,15) p=0,6546	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6558		
	Vesikari 2006	795*	213 (26,8%)	516*	147 (28,5%)	0,94 (0,79; 1,12) p=0,5006	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,5031		

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

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

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

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

5 w badaniu Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006 ≥ 38,6 °C; w badaniu Vesikari 2006a ≥ 38°C;

6 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji Bracco 2009.

Drugi sezon

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

Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; drugi sezon

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Drugi sezon									
Jakiegokolwiek AE ¹	Bracco 2009	1461 ⁶	348* (23,8%)	741 ⁶	176* (23,8%)	1,00 (0,86; 1,17) p=0,9719	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9719	<i>fixed</i> ; p=0,6375, I ² =0,0%	1,04 (1,00; 1,08) p=0,0695
	Tam 2007	1352*	999 (73,9%)	1335*	936 (70,1%)	1,05 (1,01; 1,10) p=0,0294	0,04 (0,00; 0,07) NNH=27 (14; 260) p=0,0291		
	Vesikari 2006	621*	500 (80,5%)	428*	338 (79,0%)	1,02 (0,96; 1,09) p=0,5429	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,5420		
Katar ³	Bracco 2009	1461 ⁶	798* (54,6%)	741 ⁶	411* (55,5%)	0,98 (0,91; 1,07) p=0,7055	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7062	<i>random</i> ; p=0,0436, I ² =68,1%	1,07 (0,98; 1,15) p=0,1195
	Tam 2007	1352*	838 (62,0%)	1341*	743 (55,4%)	1,12 (1,05; 1,19) p=0,0006	0,07 (0,03; 0,10) NNH=16 (10; 35) p=0,0005		
	Vesikari 2006	631*	423 (67,0%)	437*	268 (61,3%)	1,09 (1,00; 1,20) p=0,0590	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0561		
Gorączka ≥37,5°C ⁴	Bracco 2009	1461 ⁶	181* (12,4%)	741 ⁶	98* (13,2%)	0,94 (0,74; 1,18) p=0,5766	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5805	<i>fixed</i> ; p=0,5481, I ² =0,0%	1,04 (0,92; 1,17) p=0,5397
	Tam 2007	1344*	242 (18,0%)	1329*	218 (16,4%)	1,10 (0,93; 1,30) p=0,2727	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2722		
	Vesikari 2006	588*	133 (22,6%)	394*	86 (21,8%)	1,04 (0,82; 1,32) p=0,7705	0,01 (-0,05; 0,06) p=0,7696		
Gorączka ≥38°C ^{4,5}	Tam 2007	1348*	62 (4,6%)	1340*	67 (5,0%)	0,92 (0,66; 1,29) p=0,6272	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,6271	<i>fixed</i> ; p=0,4844, I ² =0,0%	0,99 (0,76; 1,29) p=0,9324
	Vesikari 2006	571*	48 (8,4%)	387*	29 (7,5%)	1,12 (0,72; 1,75) p=0,6107	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6065		
Gorączka ≥40,0°C ⁴	Tam 2007	1333*	4 (0,3%)	1200*	6 (0,5%)	0,60 (0,17; 2,12) p=0,4281	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,4290	<i>fixed</i> ; p=0,3646, I ² =0,0%	0,42 (0,16; 1,10) p=0,0766
	Vesikari 2006	667*	2 (0,3%)	385*	5 (1,3%)	0,23 (0,05; 1,18) p=0,0789	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,1041		
Kaszel	Bracco 2009	1461 ⁶	608* (41,6%)	741 ⁶	317* (42,8%)	0,97 (0,88; 1,08) p=0,5997	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,6012	<i>fixed</i> ; p=0,4780, I ² =0,0%	1,02 (0,96; 1,08) p=0,5168
	Tam 2007	1350*	567 (42,0%)	1337*	543 (40,6%)	1,03 (0,94; 1,13) p=0,4655	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4654		
	Vesikari 2006	630*	306 (48,6%)	433*	196 (45,3%)	1,07 (0,94; 1,22) p=0,2919	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,2882		
Drażliwość	Bracco 2009	1461 ⁶	257* (17,6%)	741 ⁶	137* (18,5%)	0,95 (0,79; 1,15) p=0,6029	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,6058	<i>fixed</i> ; p=0,5407, I ² =0,0%	1,01 (0,90; 1,12) p=0,8998
	Tam 2007	1349*	228 (16,9%)	1333*	208 (15,6%)	1,08 (0,91; 1,29) p=0,3627	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,3624		

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
	<i>Vesikari 2006</i>	602*	139 (23,1%)	415*	100 (24,1%)	0,96 (0,77; 1,20) p=0,7095	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7105		
Obniżenie apetytu	<i>Bracco 2009</i>	1461 ⁶	270* (18,5%)	741 ⁶	136* (18,4%)	1,01 (0,84; 1,21) p=0,9422	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,9421	<i>fixed</i> ; p=0,7593, I ² =0,0%	1,05 (0,95; 1,16) p=0,3191
	<i>Tam 2007</i>	1347*	295 (21,9%)	1340*	268 (20,0%)	1,10 (0,95; 1,27) p=0,2264	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,2260		
	<i>Vesikari 2006</i>	615*	174 (28,3%)	425	117 (27,5%)	1,03 (0,84; 1,25) p=0,7877	0,01 (-0,05; 0,06) p=0,7872		
Zmniejszona aktywność (apatia)	<i>Bracco 2009</i>	1461 ⁶	168* (11,5%)	741 ⁶	95* (12,8%)	0,90 (0,71; 1,14) p=0,3654	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,3735	<i>fixed</i> ; p=0,4118, I ² =0,0%	1,02 (0,89; 1,17) p=0,7706
	<i>Tam 2007</i>	1354*	134 (9,9%)	1333*	120 (9,0%)	1,10 (0,87; 1,39) p=0,4284	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4280		
	<i>Vesikari 2006</i>	608**	124 (20,4%)	426*	80 (18,8%)	1,09 (0,84; 1,40) p=0,5215	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,5182		
Wymioty	<i>Bracco 2009</i>	1461 ⁶	139* (9,5%)	741 ⁶	67* (9,0%)	1,05 (0,80; 1,39) p=0,7195	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7172	<i>fixed</i> ; p=0,7379, I ² =0,0%	1,07 (0,93; 1,23) p=0,3357
	<i>Tam 2007</i>	1346*	210 (15,6%)	1336*	187 (14,0%)	1,11 (0,93; 1,34) p=0,2423	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2418		
	<i>Vesikari 2006</i>	613*	65 (10,6%)	423*	47 (11,1%)	0,95 (0,67; 1,36) p=0,7959	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7967		
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	<i>Bracco 2009</i>	1461 ⁶	193* (13,2%)	741 ⁶	104* (14,0%)	0,94 (0,75; 1,17) p=0,5918	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5954	<i>fixed</i> ; p=0,1735, I ² =42,9%	1,11 (0,99; 1,26) p=0,0832
	<i>Tam 2007</i>	1352*	246 (18,2%)	1338*	198 (14,8%)	1,23 (1,04; 1,46) p=0,0180	0,03 (0,01; 0,06) NNH=30 (17; 168) p=0,0175		
	<i>Vesikari 2006</i>	569*	112 (19,7%)	392*	69 (17,6%)	1,12 (0,85; 1,47) p=0,4188	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,4134		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

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

5 w badaniu *Breiman 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* ≥ 38,6 °C; w badaniu *Vesikari 2006a* ≥ 38°C;

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

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*

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

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

Tabela 42. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki						
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	1070	621* (58%)	532	250* (47%)	1,2 (1,1; 1,40) p<0,001¹ 1,24 (1,11; 1,37)* p<0,0001*	0,11 (0,06; 0,16) NNH=10 (7; 18) p<0,0001

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs ³	1070	289* (27,0%)	532	96* (18,0%)	1,50 (1,22; 1,84) p=0,0001	0,09 (0,05; 0,13) NNH=12 (8; 22) p<0,0001
Gorączka ²	1070	161* (15%)	532	59* (11%)	1,4 (1,0; 1,8) p=0,05 ¹ 1,36 (1,03; 1,79)* p=0,0324*	0,04 (0,01; 0,07) NNH=26 (14; 188) p=0,0234
Gorączka ² uznana za łagodne AEs ³	1070	70* (6,5%)	532	9* (1,6%)	3,87 (1,95; 7,68) p=0,0001	0,05 (0,03; 0,07) NNH=21 (15; 34) p<0,0001
Gorączka > 38,3°C w 2 dniu	1070	20 (1,9%)	532	4 (0,8%)	p=0,08 2,49 (0,85; 7,24)* p=0,0948*	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0454
Zmniejszona aktywność (apatia)	1070	171* (16%)	532	64* (12%)	1,3 (1,0; 1,7) p=0,06 ¹ 1,33 (1,02; 1,74)* p=0,0376*	0,04 (0,00; 0,07) NNH=26 (14; 238) p=0,0283
Ból brzucha	1070	19 (1,8%*)	532	1 (0,2%*)	9,45 (1,27; 70,38)* p=0,0284*	0,02 (0,01; 0,02) NNH=63 (41; 140) p=0,0004
Zapalenie ucha środkowego ⁴	1070	20* (1,87%)	532	6* (1,13%)	1,66 (0,67; 4,10) p=0,2746	0,01 (0,00; 0,02) p=0,2298
Zapalenie ucha środkowego ⁵	bd.	bd. (1,9%)	bd.	bd. (0,9%)	p=0,200 ⁵ nd.	nd.
pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki						
SAEs	1070	4 (0,4%*)	532	1 (0,2%*)	1,99 (0,22; 17,75) p=0,5381	0,00 (0,00; 0,01) p=0,4826
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs ³	1070	246* (23,0%)	532	112* (21%)	1,09 (0,90; 1,33) p=0,3828	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,3753
Gorączka ² uznana za łagodne AEs ³	1070	12* (1,1%)	532	4* (0,8%)	1,49 (0,48; 4,60) p=0,4867	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,4542
Zapalenie ucha środkowego ⁴	1070	34* (3,16%)	532	13* (2,39%)	1,30 (0,69; 2,44) p=0,4143	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,3921
Zapalenie ucha środkowego ⁵	bd.	bd. (3,2%)	bd.	bd. (1,9%)	p=0,273 ⁵ nd.	nd.
Drugi sezon						
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs ³	917	174* (19,0%)	441	62* (14,0%)	1,35 (1,03; 1,76) p=0,0276	0,05 (0,01; 0,09) NNH=21 (12; 126) p=0,0193
Gorączka ² uznana za łagodne AEs ³	917	18* (2,0%)	441	8* (1,8%)	1,08 (0,47; 2,47) p=0,8514	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,8493
Zapalenie ucha środkowego ⁴	917	14* (1,53%)	441	6* (1,36%)	1,12 (0,43; 2,90) p=0,8120	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,8081
Zapalenie ucha środkowego ⁵	bd.	bd. (1,3%)	bd.	bd. (0,4%)	p>0,99 ⁵ nd.	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

3 dane przedstawiono w publikacji *Belshe 2000*;

4 dane przedstawiono w publikacji *Belshe 2000a*;

5 dane przedstawiono w publikacji *Block 2011*.

Po podaniu 1. dawki

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

Na podstawie danych w próbie *Belshe 1998* dla całego okresu obserwacji (w którymkolwiek dniu od 1 do 10) odnotowane istotne statystycznie różnice w ryzyku względnym wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV vs PBO, RR = 1,24 (95% CI: 1,11; 1,37), NNH = 10 (95% CI: 7; 18), p < 0,0001, wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa traktowanych jako łagodne AEs, RR = 1,50

(95% CI: 1,22; 1,84), NNH = 12 (95% CI: 8; 22), $p < 0,0001$ oraz zmniejszenia aktywności, RR = 1,33 (95% CI: 1,02; 1,74), NNH = 26 (95% CI: 14; 238), $p = 0,0283$. Istotne różnice odnotowano również dla prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki oraz gorączki traktowanej jako łagodne AEs, które były wyższe w grupie TLAIV niż PBO, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,03; 1,79), NNH = 26 (95% CI: 14; 188), $p = 0,0234$ i RR = 3,87 (95% CI: 1,95; 7,68), NNH = 21 (95% CI: 15; 34), $p < 0,0001$. Jak podali autorzy publikacji *Belshe 1998* gorączka była zwykle krótkotrwała (średnio 1,4 dnia) oraz niska (średnia temperatura, 38,2°C). Relatywnie wysoką gorączkę odnotowywano rzadko w analizowanych grupach – temperaturę $> 38,3^{\circ}\text{C}$ w 2 dniu badania odnotowano u 20 dzieci z grupy TLAIV i 4 dzieci z grupy PBO, odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, RR = 2,49 (95% CI: 0,85; 7,24), $p = 0,0948$.

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

Po podaniu 2. dawki

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

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

Drugi sezon

Jak podali autorzy publikacji *Belshe 2000*, po podaniu dawki szczepienia w kolejnym roku badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania kataru, gorączki lub zmniejszonej aktywności. Na podstawie obliczeń własnych odnotowano zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa uznanych za łagodne AEs w grupie TLAIV vs PBO, RR = 1,35 (95% CI: 1,03; 1,76), NNH = 21 (95% CI: 12; 126), $p = 0,0193$. Ponadto, jak podali autorzy publikacji *Belshe 2008*, do reakcji występujących u $> 1\%$ pacjentów z grupy TLAIV należał ból brzucha, odpowiednio u 2% z grupy LAIV i 0% z grupy PBO.

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

Tabela 43. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Belshe 1998; ocena objawów występujących u pacjentów pomiędzy 0 a 10 dniem po podaniu szczepionki (Piedra 2002)

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

Objawy	OR (95% CI)		
	pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki	pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki	drugi sezon
Gorączka ²	1,24 (0,8; 1,92)	0,84 (0,5; 1,41)	1,73 (0,96; 3,13)
Jakiegokolwiek objawy ³	1,56 (1,24; 1,97)	1,40 (1,09; 1,8)	1,03 (0,81; 1,3)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

3 jakiegokolwiek objaw/oznaka lub gorączka¹.

Ponadto autorzy publikacji *Piedra 2002* oraz *Belshe 2000a* przedstawili dane na temat zużycia leków w trakcie 10 dni po podaniu szczepionki. Po podaniu pierwszej dawki szczepionki odnotowano istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami w odsetku osób, które wymagały podania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,42 (95% CI: 1,14; 1,77), NNH = 15 (95% CI: 10; 35), p = 0,0008 (według danych z publikacji *Belshe 2000a*: RR = 1,46 [95% CI: 1,16; 1,84], NNH = 15 [95% CI: 10; 34], p = 0,0005). Jak podali autorzy publikacji *Belshe 2000a* i *Piedra 2002* w przypadku antybiotyków lub leków przeciwhistaminowych/ leków obkurczających błonę śluzową nosa/ leków przeciwkaszlowych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy osobami otrzymującymi szczepionkę lub placebo po podaniu jakiegokolwiek dawki.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bergen 2004*

Autorzy publikacji *Bergen 2004* przedstawili dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych, dla których odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia u pacjentów z grupy TLAIV (tj. dla których dolna granica 90% przedziału ufności przyjmowała wartości > 1). Wnioskodawca wskazał, że na podstawie obliczeń własnych nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami TLAIV vs PBO w analizowanych grupach wiekowych, dzieci w wieku 18-35 m.ż. oraz w wieku 1-8 lat.

Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bergen 2004* – AEs

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Częstość TLAIV/PBO [1000-pacjentomiesiąc]
	N	n (%)*	N	n (%)*			
Dzieci w wieku 18-35 m.ż.							
infekcje górnych dróg oddechowych, dawka 1 i 2 ¹	728	153 (21,0%)	369	60 (16,3%)	1,29 (0,99; 1,69) p=0,0635	0,05 (0,00; 0,10) p=0,0516	88,90/68,64
astma, dawka 1 ¹	728	10 (1,4%)	369	0 (0,0%)	10,66 (0,63; 181,39) p=0,1018	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0043	11,71/0
astma, dawka 1 ²	728	9 (1,2%)	369	0 (0,0%)	9,64 (0,56; 165,23) p=0,1180	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0074	10,54/0
astma, dawka 1 i 2 ¹	728	16 (2,2%)	369	2 (0,5%)	4,05 (0,94; 17,54) p=0,0610	0,02 (0,00; 0,03) p=0,0127	9,30/2,29
astma, dawka 1 i 2 ²	728	15 (2,1%)	369	2 (0,5%)	3,80 (0,87; 16,54) p=0,0750	0,02 (0,00; 0,03) p=0,0196	8,72/2,29
ból mięśniowo-kostny, dawka 1 ²	728	7 (1,0%)	369	0 (0,0%)	7,61 (0,44; 132,93) p=0,1642	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0220	8,20/0
ból mięśniowo-kostny, dawka 1 i 2 ²	728	7 (1,0%)	369	0 (0,0%)	7,61 (0,44; 132,93) p=0,1642	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0220	4,07/0
Dzieci w wieku 1-8 lat							
infekcje górnych dróg oddechowych, dawka 1 ³	376 9	9 (0,2%)	186 9	0 (0,0%)	9,42 (0,55; 161,83) p=0,1220	0,00 (0,00; 0,00) p=0,0080	2,05/0
zapalenie ucha środkowego z wysiękiem, dawka 2 ²	324 2	49 (1,5%)	160 0	15 (0,9%)	1,61 (0,91; 2,87) p=0,1037	0,01 (0,00; 0,01) p=0,0751	10,86/6,73
łagodne zmiany nowotworowe, dawka 1 ²	376 9	14 (0,4%)	186 9	2 (0,1%)	3,47 (0,79; 15,26) p=0,0995	0,00 (0,00; 0,01) p=0,0339	3,19/0,92
zabieg chirurgiczny planowany, dawka 2 ²	324 2	27 (0,8%)	160 0	6 (0,4%)	2,22 (0,92; 5,37) p=0,0764	0,00 (0,00; 0,01) p=0,0383	5,99/2,69
moczenie mimowolne, dawka 1 i 2 ²	376 9	10 (0,3%)	186 9	1 (0,1%)	4,96 (0,64; 38,71) p=0,1267	0,00 (0,00; 0,00) p=0,0331	1,12/0,23

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Częstość TLAIV/PBO [1000-pacjentomiesięcy]
	N	n (%)*	N	n (%)*			
moczenie mimowolne, dawka 2 ²	324 2	7 (0,2%)	160 0	0 (0,0%)	7,41 (0,42; 129,58) p=0,1703	0,00 (0,00; 0,00) p=0,0233	1,55/0
opóźnienie mowy, dawka 1 ²	376 9	7 (0,2%)	186 9	0 (0,0%)	7,44 (0,43; 130,20) p=0,1693	0,00 (0,00; 0,00) p=0,0232	1,59/0
zapalenie ucha zewnętrznego, dawka 1 ²	376 9	6 (0,2%)	186 9	0 (0,0%)	6,45 (0,36; 114,40) p=0,2040	0,00 (0,00; 0,00) p=0,0398	1,37/0

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

2 AEs analizowane na podstawie danych zebranych w klinikach;

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

Ocena bezpieczeństwa w badaniu Breiman 2009

Zdarzenia niepożądane raportowano w postaci opisów przypadków dla wszystkich niezaplanowanych wizyt lekarskich, konieczności zastosowania leków na receptę lub bez recepty w ciągu 11 dni po szczepieniu lub hospitalizacji lub zgonu w dowolnym momencie trwania badania. Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym hospitalizacje, były oceniane od momentu włączenia do badania do jego zakończenia. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali leczenie w badaniu (także pacjentów, którzy otrzymali leczenie inne niż przypisane w wyniku randomizacji). Z kolei ocena bezpieczeństwa dla podania drugiej z dawek uwzględniała pacjentów, którzy otrzymali drugą dawkę tej samej interwencji co w czasie pierwszej dawki.

1) Przypadki reakcji na szczepienie

Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Breiman 2009 –przypadki reakcji na szczepienie

Zużycie leków ¹	TLAIV ¹		PBO ¹		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
po podaniu 1. dawki						
Jakiegokolwiek AE ²	816	672 (82,4%)	821	675 (82,2%)	1,00 (0,96; 1,05) p=0,9425	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9425
Gorączka ≥ 37,5 °C ⁴	797	181 (22,7%)	798	178 (22,3%)	1,02 (0,85; 1,22) p=0,8467	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,8467
Gorączka ≥ 38,6 °C ⁴	789	56 (7,1%)	800	52 (6,5%)	1,09 (0,76; 1,57)* p=0,6362*	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6361
Gorączka ≥ 40,0 °C ⁴	818 ³	0 (0,0%)	800	4 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,02) p=0,1363	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,0719
Kaszel	818	374 (45,7%)	825	402 (48,7%)	0,94 (0,85; 1,04) p=0,2227	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,2221
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	819	573 (70,0%)	825	517 (62,7%)	1,12 (1,04; 1,20) p=0,0018	0,07 (0,03; 0,12) NNH=14 (9; 37) p=0,0017
Drażliwość	817	228 (27,9%)	826	233 (28,2%)	0,99 (0,85; 1,16) p=0,8919	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,8919
Wymioty	819	140 (17,1%)	826	157 (19,0%)	0,90 (0,73; 1,11) p=0,3135	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3129
Ból brzucha	817	116 (14,2%)	826	109 (13,2%)	1,08 (0,84; 1,37) p=0,5548	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5547
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	817	174 (21,3%)	824	178 (21,6%)	0,99 (0,82; 1,19) p=0,8806	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,8806
Zmniejszona aktywność (apatia)	816	120 (14,7%)	827	143 (17,3%)	0,85 (0,68; 1,06) p=0,1537	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,1526
Obniżenie apetytu	817	246 (30,1%)	825	254 (30,8%)	0,98 (0,84; 1,13) p=0,7654	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7654
po podaniu 2. dawki						
Jakiegokolwiek AE ²	744	571 (76,7%)	765	564 (73,7%)	1,04 (0,98; 1,10) p=0,1740	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,1736
Gorączka ≥ 37,5 °C ⁴	730	143 (19,6%)	752	155 (20,6%)	0,95 (0,78; 1,16) p=0,6235	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6233
Gorączka ≥ 38,6 °C ⁴	724	55 (7,6%)	755	40 (5,3%)	1,43 (0,97; 2,13) p=0,0732	0,02 (0,00; 0,05) p=0,0721

Zużycie leków ¹	TLAIV ¹		PBO ¹		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Gorączka $\geq 40,0$ °C ⁴	753 ³	1 (0,1%)	769 ³	4 (0,5%)	0,26 (0,03; 2,28) p=0,2215	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,1837
Kaszel	752	319 (42,4%)	769	333 (43,3%)	0,98 (0,87; 1,10) p=0,7280	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7280
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	753	452 (60,0%)	769	444 (57,7%)	1,04 (0,96; 1,13) p=0,3642	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,3640
Drażliwość	753	137 (18,2%)	766	154 (20,1%)	0,90 (0,74; 1,11) p=0,3445	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3438
Wymioty	754	101 (13,4%)	767	99 (12,9%)	1,04 (0,80; 1,34) p=0,7784	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,7784
Ból brzucha	752	82 (10,9%)	767	79 (10,3%)	1,06 (0,79; 1,42) p=0,7021	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,7021
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	753	125 (16,6%)	770	144 (18,7%)	0,89 (0,71; 1,10) p=0,2829	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,2819
Zmniejszona aktywność (apatia)	752	88 (11,7%)	422	49 (11,6%)	1,01 (0,73; 1,40) p=0,9629	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9629
Obniżenie apetytu	752	182 (24,2%)	767	168 (21,9%)	1,10 (0,92; 1,33) p=0,2878	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,2875

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 pacjenci z obu grup otrzymali podawaną doustnie szczepionkę OPV;

2 nie obejmuje konieczności podania leków przeciwgorączkowych;

3 założono maksymalną liczebność podaną przez autorów;

4 temperatura mierzona w pachwinie.

Po podaniu 1. dawki

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

Po podaniu 2. dawki

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

2) Pozostałe AEs

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

3) SAEs

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

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

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009*

1) Przypadki reakcji na szczepienie

Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Bracco 2009 – przypadki reakcji na szczepienie

AEs	TLAIV		PBOs ²		TLAIV vs PBOs		PBOe ³		TLAIV vs PBOe	
	N ¹	n* (%)	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki										
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	2127	1512 (71,1%)	527	363 (68,9%)	1,03 (0,97; 1,10) p=0,3304	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,3256	546	372 (68,1%)	1,04 (0,98; 1,11) p=0,1898	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,1839
Kaszel	2127	1070 (50,3%)	527	307 (58,3%)	0,86 (0,79; 0,94) p=0,0006	-0,08 (-0,13; -0,03) NNT=13 (8; 31) p=0,0010	546	294 (53,8%)	0,93 (0,86; 1,02) p=0,1316	-0,04 (-0,08; 0,01) p=0,1390
Drażliwość	2127	596 (28,0%)	527	150 (28,5%)	0,98 (0,85; 1,15) p=0,8395	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,8402	546	146 (26,7%)	1,05 (0,90; 1,22) p=0,5532	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,5476
Obniżenie apetytu	2127	587 (27,6%)	527	134 (25,4%)	1,09 (0,92; 1,28) p=0,3205	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,3082	546	156 (28,6%)	0,97 (0,83; 1,12) p=0,6492	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6525
Użycie leków przeciwgorączkowych	2127	423 (19,9%)	527	114 (21,6%)	0,92 (0,77; 1,10) p=0,3692	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3810	546	113 (20,7%)	0,96 (0,80; 1,16) p=0,6728	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6764
Zmniejszona aktywność (apatia)	2127	389 (18,3%)	527	90 (17,1%)	1,07 (0,87; 1,32) p=0,5196	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,5107	546	102 (18,7%)	0,98 (0,80; 1,19) p=0,8324	0,00 (-0,04; 0,03) p=0,8334
Gorączka	2127	366 (17,2%)	527	85 (16,1%)	1,07 (0,86; 1,32) p=0,5568	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,5489	546	93 (17,0%)	1,01 (0,82; 1,24) p=0,9233	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,9230
Wymioty	2127	362 (17,0%)	527	73 (13,9%)	1,23 (0,97; 1,55) p=0,0828	0,03 (0,00; 0,07) p=0,0642	546	99 (18,1%)	0,94 (0,77; 1,15) p=0,5378	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,5452
Pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki										
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	964	619 (64,2%)	1447	894 (61,8%)	1,04 (0,98; 1,11) p=0,2241	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,2255	484	300 (62,0%)	1,04 (0,95; 1,13) p=0,4110	0,02 (-0,03; 0,08) p=0,4080
Kaszel	964	475 (49,3%)	1447	725 (50,1%)	0,98 (0,91; 1,07) p=0,6902	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6897	484	239 (49,4%)	1,00 (0,89; 1,11) p=0,9695	0,00 (-0,06; 0,05) p=0,9696
Drażliwość	964	215 (22,3%)	1447	297 (20,5%)	1,09 (0,93; 1,27) p=0,2949	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,2986	484	99 (20,5%)	1,09 (0,88; 1,35) p=0,4228	0,02 (-0,03; 0,06) p=0,4158
Obniżenie apetytu	964	242 (25,1%)	1447	308 (21,3%)	1,18 (1,02; 1,37) p=0,0282	0,04 (0,00; 0,07) NNH=27 (14; 276) p=0,0303	484	100 (20,7%)	1,22 (0,99; 1,49) p=0,0637	0,04 (0,00; 0,09) p=0,0545
Użycie leków przeciwgorączkowych	964	176 (18,3%)	1447	229 (15,8%)	1,15 (0,96; 1,38) p=0,1172	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1218	484	79 (16,3%)	1,12 (0,88; 1,42) p=0,3641	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,3547

AEs	TLAIV		PBOs ²		TLAIV vs PBOs		PBOe ³		TLAIV vs PBOe	
	N ¹	n* (%)	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N ¹	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmniejszona aktywność (apatia)	964	125 (13,0%)	1447	187 (12,9%)	1,00 (0,81; 1,24) p=0,9751	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9751	484	63 (13,0%)	1,00 (0,75; 1,32) p=0,9788	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9788
Gorączka	964	189 (19,6%)	1447	242 (16,7%)	1,17 (0,99; 1,39) p=0,0700	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0738	484	76 (15,7%)	1,25 (0,98; 1,59) p=0,0731	0,04 (0,00; 0,08) p=0,0619
Wymioty	964	141 (14,6%)	1447	213 (14,7%)	0,99 (0,82; 1,21) p=0,9493	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9493	484	64 (13,2%)	1,11 (0,84; 1,46) p=0,4714	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4636
Drugi sezon⁴										
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	1461	798 (54,6%)	741	411 (55,5%)	0,98 (0,91; 1,07) p=0,7055	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7062	nd.	nd.	nd.	nd.
Kaszel	1461	608 (41,6%)	741	317 (42,8%)	0,97 (0,88; 1,08) p=0,5997	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,6012	nd.	nd.	nd.	nd.
Drażliwość	1461	257 (17,6%)	741	137 (18,5%)	0,95 (0,79; 1,15) p=0,6029	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,6058	nd.	nd.	nd.	nd.
Obniżenie apetytu	1461	270 (18,5%)	741	136 (18,4%)	1,01 (0,84; 1,21) p=0,9422	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,9421	nd.	nd.	nd.	nd.
Użycie leków przeciwgorączkowych	1461	193 (13,2%)	741	104 (14,0%)	0,94 (0,75; 1,17) p=0,5918	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5954	nd.	nd.	nd.	nd.
Zmniejszona aktywność (apatia)	1461	168 (11,5%)	741	95 (12,8%)	0,90 (0,71; 1,14) p=0,3654	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,3735	nd.	nd.	nd.	nd.
Gorączka	1461	181 (12,4%)	741	98 (13,2%)	0,94 (0,74; 1,18) p=0,5766	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5805	nd.	nd.	nd.	nd.
Wymioty	1461	139 (9,5%)	741	67 (9,0%)	1,05 (0,80; 1,39) p=0,7195	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7172	nd.	nd.	nd.	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

4 w drugim roku pacjenci otrzymywali PBOs.

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

Pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki

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

Pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki

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

Drugi sezon

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

2) Jakiegokolwiek AEs

Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Bracco 2009 – jakiegokolwiek AEs

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

4 w drugim roku pacjenci otrzymywali PBOs.

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

Pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki

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

Pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki

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

Drugi sezon

Podobnie, w drugim roku próby nie odnotowano znamienych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia jakiegokolwiek AEs w grupie TLAIV vs PBO, RR = 1,00 (95% CI: 0,86; 1,17), p = 0,9719.

3) AEs występujące u $\geq 1\%$ pacjentów

Pierwszy sezon

Jak podali autorzy publikacji *Bracco 2009*, w ciągu pierwszego roku w trakcie pierwszych 11 dni po podaniu były gorączka, zakażenia górnych dróg oddechowych, katar i kaszel. Dla żadnego z ocenianych najczęstszych AEs nie stwierdzono znamienych różnic dla ryzyka względnego ich wystąpienia pomiędzy grupami TLAIV vs PBOs, zarówno w przypadku podania 1 jak i 2 z dawek. Dla porównania TLAIV vs PBOe odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania nieżytu żołądka i jelit po podaniu pierwszej z dawek – zdarzenie to odnotowywano rzadziej w grupie TLAIV vs PBOe, 0,3% vs 1,3%, RR = 0,22 (95% CI: 0,07; 0,65), NNH = 101 (95% CI: 51; 3358), p = 0,0434.

Drugi sezon

W trakcie drugiego roku badania najczęstszymi AEs odnotowywanymi w ciągu 28 dni po podaniu były zakażenia górnych dróg oddechowych, katar, gorączka i kaszel. Dla żadnego z ocenianych najczęstszych AEs nie stwierdzono znamiennych różnic dla ryzyka względnego ich wystąpienia pomiędzy grupami TLAIV vs PBO lub TLAIV vs PBOe.

4) SAEs

Ogółem, do najczęstszych SAEs występujących u pacjentów z próby *Bracco 2009* należały zdarzenia związane z układem oddechowym. SAEs uznane za mające związek z leczeniem odnotowano u 29 pacjentów; najczęściej występowały zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików i zapalenie oskrzeli.

5) Zgony

W próbie *Bracco 2009* odnotowano trzy zgony: dwa z nich były wynikiem wypadku, natomiast trzeci zgon spowodowany był posocznicą wywołaną zakażeniem *E. coli* zdiagnozowanym 18 dni po podaniu drugiej dawki LAIV w pierwszym roku próby. Żaden ze zgonów nie został zaklasyfikowany jako związany z ocenianym leczeniem.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Tam 2007*

Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym hospitalizacje, były oceniane od momentu rozpoczęcia do zakończenia badania. Ocena bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę.

1) Przypadki reakcji na szczepienie

Pierwszy sezon, pierwsza dawka

Jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych) występowały znamienne częściej po podaniu TLAIV vs PBO, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,14), NNH = 16 (95% CI: 11; 31), $p < 0,0001$.

Spośród analizowanych przypadków reaktogenności istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla gorączki z temperaturą w wysokości $37,5^{\circ}\text{C}$, RR = 1,25 (95% CI: 1,08; 1,45), NNH = 23 (95% CI: 14; 66), $p = 0,0028$; kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,19 (95% CI: 1,12; 1,27), NNH = 10 (95% CI: 8; 16), $p < 0,0001$; zmniejszenia aktywności, RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,53), NNH = 38 (95% CI: 20; 262), $p = 0,0224$; obniżenia apetytu, RR = 1,23 (95% CI: 1,07; 1,41), NNH = 23 (95% CI: 14; 65), $p = 0,0027$; oraz konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,16 (95% CI: 1,00; 1,34), NNH = 35 (95% CI: 18; 1919), $p = 0,0460$.

Podanie szczepionki TLAIV vs PBO wiązało się ze znamienym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia kaszlu, RR = 0,88 (95% CI: 0,80; 0,97), NNH = 23 (95% CI: 13; 96), $p = 0,0106$.

Pierwszy sezon, druga dawka

Również po podaniu drugiej z dawek znamienne częściej odnotowywano jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych) po podaniu TLAIV vs PBO, RR = 1,07 (95% CI: 1,01; 1,14), NNH = 24 (95% CI: 13; 170), $p = 0,0231$. Spośród reakcji na szczepienie istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV + vs PBO odnotowano dla kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,18), NNH = 24 (95% CI: 13; 257), $p = 0,0306$.

Drugi sezon

Podobnie, w drugim roku w grupie TLAIV vs PBO znamienne częściej odnotowywano jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadek reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych), RR = 1,05 (95% CI: 1,01; 1,10), NNH = 27 (95% CI: 14; 260), $p = 0,0291$. Spośród reakcji na szczepienie istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV + vs PBO odnotowano dla: kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,12 (95% CI: 1,05; 1,19), NNH = 16 (95% CI: 10; 35), $p = 0,0005$ oraz konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,23 (1,04; 1,46), NNH = 30 (17; 168), $p = 0,0175$.

2) Zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 11 dni od szczepienia

Spośród zdarzeń niepożądanych odnotowywanych w próbie *Tam 2007* po podaniu pierwszej dawki w pierwszym roku w grupie TLAIV vs PBO istotnie częściej występowała gorączka, 15,4% vs 11,7%, $p = 0,003$, natomiast po podaniu drugiej z dawek nie odnotowywano znamienych różnic dla żadnego z AEs. Podobnie, w drugim roku AE występującym znamienne częściej wśród pacjentów z grupy TLAIV vs PBO była gorączka, 12,7% vs 9,8%, $p = 0,017$.

W publikacji *Block 2011* przedstawiono również dane na temat częstości występowania ostrego zapalenia ucha środkowego w badaniu *Tam 2007*. Po podaniu pierwszej dawki w pierwszym roku AEs to wystąpiło u 0,1% vs 0,1% pacjentów z grup TLAIV vs PBO ($p > 0,99$), natomiast po podaniu drugiej z dawek u odpowiednio 0,1% vs 0,3% ($p = 0,309$). W drugim roku zdarzenie to raportowano z częstością 2,6% vs 2,8% w grupach TLAIV vs PBO ($p > 0,99$).

3) SAEs

W pierwszym roku ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowywano rzadko w obu grupach, a różnice w częstości ich występowania nie były znamienne ($p = 0,516$). Najczęściej odnotowywano skurcz oskrzeli (7 przypadków w grupie TLAIV i 3 w grupie PBO), zapalenie oskrzeli (3 TLAIV vs 2 PBO) i nieżyt nosa (3 TLAIV vs 0 PBO). W drugim roku odnotowano jedno ciężkie zdarzenie niepożądane – jedno z dzieci było hospitalizowane z powodu zapalenia płuc 6 dni po podaniu szczepionki TLAIV.

4) Przerwanie leczenia z powodu AEs

W badaniu *Tam 2007* odnotowano jeden przypadek przerwania leczenia związanego z zdarzeniami niepożądanymi – w pierwszym roku badania u 20-miesięcznej dziewczynki 2 dni po podaniu TLAIV rozwinęła się gorączka utrzymująca się przez 3 dni, która została uznana za możliwie związaną z badaną szczepionką

5) Zgony

Odnutowano dwa zgony, oba w pierwszym roku jego trwania. Jedno dziecko zmarło z nieznaną przyczyną po krótkiej chorobie około 4 miesiące po przyjęciu drugiej dawki placebo. Drugie dziecko zmarło w wyniku przypadkowego utonięcia w 15 dni po otrzymaniu pierwszej dawki TLAIV. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z przyjmowanym leczeniem.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006*

1) Przypadki reakcji na szczepienie

Pierwszy sezon, pierwsza dawka

Spośród reakcji na szczepienie istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,15), NNH = 15 (95% CI: 10; 35), $p = 0,0007$. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń różnice w częstości ich występowania nie były znamienne. Jak podali autorzy publikacji *Vesikari 2006* u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano dreszcze, 0,0% vs 16,7%, $p = 0,029$.

Pierwszy sezon, druga dawka

Żadna z pośród analizowanych przypadków reaktogenności nie różniła się częstością występowania pomiędzy grupami interwencji i kontroli. Jak podali autorzy publikacji *Vesikari 2006* u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie częściej obserwowano katar lub wydzielinę z nosa, 81,3% vs 74,6%, $p = 0,035$.

Drugi sezon

Częstość występowania reakcji na szczepienie w drugim roku badania *Vesikari 2006* nie różniła się znamienne pomiędzy grupami TLAIV i PBO

2) Zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 11 dni od szczepienia

Odsetki pacjentów, u których odnotowano ≥ 1 zdarzenie niepożądane w ciągu 11 dni od szczepienia 1 dawką w pierwszym roku badania *Vesikari 2006* były zbliżone w grupie TLAIV i PBO, odpowiednio 36,4% i 35,4% pacjentów, $p = 0,688$.

W grupach TLAIV i PBO najczęściej odnotowywano gorączkę (8,7% vs 7,2%), nieżyt nosa (8,2% vs 8,0%), kaszel (6,4% vs 7,9%), zapalenie ucha środkowego (5,8% i 4,0%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (4,3% i 4,6%). W publikacji *Block 2011* sprecyzowano, że ostre zapalenie ucha środkowego (w publikacji podano, że zdarzenie to oceniano w okresie 10 dni od podania szczepionki) w pierwszym roku, dotyczyło 5,8% vs 4,0% pacjentów po podaniu pierwszej z dawek ($p = 0,100$) oraz 4,7% vs 4,7% pacjentów po podaniu drugiej z dawek ($p > 0,99$), odpowiednio w grupach TLAIV vs PBO, natomiast w drugim roku zdarzenie to wystąpiło u 2,6% i 2,8% pacjentów z wymienionych grup ($p > 0,99$).

Wśród pacjentów w wieku 6 do < 12 miesięcy najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi po podaniu pierwszej dawki TLAIV i PBO były: biegunka (5,6% i 2,9%), skurcz oskrzeli (0,0% i 5,7%), kaszel (5,6% i 4,3%), nieżyt nosa (9,6% i 4,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (9,6% i 7,1%), gorączka (15,2% i 11,4%) oraz zapalenie ucha środkowego (9,6% i 5,7%). Po podaniu drugiej z dawek w pierwszym roku oraz w trakcie drugiego roku profil bezpieczeństwa w ciągu 11 dni od szczepienia był zbliżony. Jak podali autorzy publikacji *Vesikari 2006* różnice w częstości występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych nie były istotne statystycznie, z wyjątkiem skurczu oskrzeli po podaniu drugiej z dawek, $p = 0,016$. Dodatkowo w publikacji *Belshé 2008* odnaleziono informację na temat zdarzeń niepożądanych występujących u > 1% pacjentów z grupy TLAIV, do których należało zapalenie ucha środkowego, odnotowane u 3% osób z grupy TLAIV vs 1% z grupy PBO.

3) Choroby dolnych dróg oddechowych zgłaszane jako AEs lub SAEs

Przypadki chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako AE były rzadkie, a ich częstość była zbliżona między grupami po podaniu pierwszej dawki (zapalenie płuc: 3 przypadki w grupie TLAIV vs 2 w grupie PBO; zapalenie oskrzeli: vs 5; zapalenie oskrzelików: 4 vs 2; skurcz oskrzeli: 7 vs 11) oraz drugiej dawki (zapalenie

płuc: 6 przypadków w grupie TLAIV vs 4 w grupie PBO; zapalenie oskrzeli: 13 vs 15; zapalenie oskrzelików: 2 vs 4; skurcz oskrzeli: 8 vs 7, zakażenia dolnych dróg oddechowych: 1 vs 0).

Przypadki chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE w okresie od podania pierwszej dawki do zakończenia pierwszego okresu grypowego były zbliżone w ramionach interwencji i kontroli (zapalenie płuc 11 przypadków w grupie TLAIV vs 9 w grupie PBO, zapalenie oskrzeli: 3 vs 1, skurcz oskrzeli: 2 vs 2; zapalenie oskrzelików: 1 vs 2). U dzieci w wieku od 6 do < 12 m.ż. do raportowanych przypadków chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE należały: zapalenie płuc (2 przypadki w grupie TLAIV vs 1 w grupie PBO), zapalenie oskrzeli (2 vs 0) oraz skurcz oskrzeli (1 vs 0). W trakcie drugiego sezonu grypowego odnotowano 6 przypadków chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE, wszystkie w grupie TLAIV (zapalenie płuc n = 5 i skurcz oskrzeli n = 1).

4) SAEs

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako możliwe, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane ze szczepieniem odnotowano u 9 pacjentów z grupy TLAIV (zapalenie płuc i ostre zapalenie ucha środkowego n = 2; odoskrzelowe zapalenie płuc n = 2; zapalenie płuc n = 1; zapalenie oskrzelików n = 1; zapalenie oskrzeli i płuc i ostre zapalenie ucha środkowego n = 1; idiopatyczna plamica małopłytkowa n = 1 odbiorca; gorączka, ostre zakażenie dróg oddechowych, odwodnienie i ostre zapalenie ucha środkowego n = 1) oraz u 5 pacjentów z grupy PBO (po jednym z odnotowanym: zapaleniem płuc i zaparciem; kaszlem, świszczącym oddechem i konsolidacją płuc; zapaleniem płuc; idiopatyczną plamicą małopłytkową; nadwrażliwością, rumieniem i obrzękiem okołoczołowy).

W trakcie drugiego sezonu grypowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania SAEs pomiędzy grupami TLAIV i PBO. Dwa przypadki zapalenie płuc zaklasyfikowane jako SAEs uznano za możliwe, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane ze szczepieniem.

5) Przerwanie leczenia z powodu AEs

Odnutowano cztery przypadki przerwania leczenia związanego z zdarzeniami niepożądanymi (2 w grupie TLAIV i 2 w grupie PBO). Trzy z nich uznano za niezwiązane ze stosowanym w badaniu leczeniem, a 1 (idiopatyczna plamica małopłytkowa w grupie PBO) została oceniona jako prawdopodobnie niezwiązana z interwencją stosowaną w próbie.

6) Zgony

W trakcie badania nie odnotowano żadnego zgonu.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a*

1) Przypadki reakcji na szczepienie

Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Vesikari 2006a – przypadki reakcji na szczepienie

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Gorączka ≥ 38 °C	84	43 (51,2%)	86	44 (51,2%)	1,00 (0,75; 1,34) p=0,9971	0,00 (-0,15; 0,15) p=0,9971
Gorączka ≥ 39,1 °C	75	3 (4,0%)	77	8 (10,4%)	0,39 (0,11; 1,40) p=0,1464	-0,06 (-0,15; 0,02) p=0,1235
Kaszel	93	47 (50,5%)	97	49 (50,5%)	1,00 (0,76; 1,33) p=0,9976	0,00 (-0,14; 0,14) p=0,9976
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	96	77 (80,2%)	97	73 (75,3%)	1,07 (0,92; 1,24) p=0,4092	0,05 (-0,07; 0,17) p=0,4076
Ból gardła	92	11 (12,0%)	96	13 (13,5%)	0,88 (0,42; 1,87) p=0,7450	-0,02 (-0,11; 0,08) p=0,7444
Drażliwość	94	39 (41,5%)	95	32 (33,7%)	1,23 (0,85; 1,78) p=0,2702	0,08 (-0,06; 0,22) p=0,2665
Ból głowy	89	4 (4,5%)	94	3 (3,2%)	1,41 (0,32; 6,12) p=0,6478	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,6473
Dreszcze	91	4 (4,4%)	95	6 (6,3%)	0,70 (0,20; 2,39) p=0,5642	-0,02 (-0,08; 0,05) p=0,5599
Wymioty	95	6 (6,3%)	95	6 (6,3%)	1,00 (0,33; 2,99) p=1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p=1,0000
Ospałość	94	19 (20,2%)	94	21 (22,3%)	0,90 (0,52; 1,57) p=0,7217	-0,02 (-0,14; 0,10) p=0,7214
Bóle mięśni	87	2 (2,3%)	91	3 (3,3%)	0,70 (0,12; 4,07) p=0,6889	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,6858

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	95	13 (13,7%)	95	16 (16,8%)	0,81 (0,41; 1,59) p=0,5462	-0,03 (-0,13; 0,07) p=0,5447

* obliczono na podstawie dostępnych danych

W okresie 10 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakiegokolwiek reakcji na szczepienie. Najczęstszymi objawami występującymi w grupie TLAIV i PBO były katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka ≥ 38 °C oraz kaszel. Gorączka z temperaturą $\geq 39,1$ °C występowała rzadko, częściej w grupie PBO.

2) Klinicznie istotne AEs

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych zdarzeń tego typu należały zapalenie ucha środkowego, kaszel, gorączka, katar oraz zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym.

Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Vesikari 2006a – klinicznie istotne AEs

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N ¹	n* (%)	N ¹	n* (%)		
Zapalenie ucha środkowego	98	12 (12,2%)	99	16 (16,2%)	0,76 (0,38; 1,52) p=0,4334	-0,04 (-0,14; 0,06) p=0,4302
Kaszel	98	8 (8,2%)	99	8 (8,1%)	1,01 (0,39; 2,58) p=0,9831	0,00 (-0,08; 0,08) p=0,9831
Gorączka	98	7 (7,1%)	99	3 (3,0%)	2,36 (0,63; 8,85) p=0,2041	0,04 (-0,02; 0,10) p=0,1875
Katar	98	6 (6,1%)	99	8 (8,1%)	0,76 (0,27; 2,10) p=0,5942	-0,02 (-0,09; 0,05) p=0,5922
AEs związane z układem oddechowym	98	14 (14,3%)	99	16 (16,2%)	0,88 (0,46; 1,71) p=0,7143	-0,02 (-0,12; 0,08) p=0,7139

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ przyjęto liczebność pacjentów poddanych randomizacji do grup.

3) SAEs

Podczas badania wystąpiły trzy poważne zdarzenia niepożądane: u jednego z pacjentów otrzymujących PBO wystąpiło ostre zapalenie krtani, u jednego pacjenta z grupy TLAIV odmiedniczkowe zapalenie nerek, a u drugiego pacjenta z grupy TLAIV ostry nieżyt żołądka i jelit. Te trzy zdarzenia przez badaczy uznano za niezwiązane do podawania szczepionek. Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania SAEs nie były znamienne.

Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Vesikari 2006a – SAEs

SAEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N ¹	n (%*)	N ¹	n (%*)		
SAEs	98	2 (2,0%)	99	1 (1,0%)	2,02 (0,19; 21,92) p=0,5632	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5551

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ przyjęto liczebność pacjentów poddanych randomizacji do grup.

4) Przerwanie leczenia z powodu AEs

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

Ocena bezpieczeństwa w badaniu Zangwill 2001

W każdej z grup TLAIV podanie szczepionki było dobrze tolerowane i bezpieczne. Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi były katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa.

Po podaniu 1. dawki

Odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV i PBO, 63-68% w grupach TLAIV vs 49% PBO ($p < 0,05$ dla porównania wszystkich grup TLAIV vs PBO). Mediana czasu trwania tego AEs wynosiła 3,5 dnia. Znamienne różnice odnotowano także w częstości występowania bólu głowy w grupach 1-3 TLAIV vs PBO, 6-11% vs 2%, $p < 0,05$.

Po podaniu 2. dawki

Po podaniu drugiej z dawek szczepionek obserwowano ogólny trend zmniejszania się częstości występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych w obu grupach w porównaniu z pierwszą dawką. Odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania dreszczy w grupach 1-3 TLAIV vs PBO, 4-7% vs 0%, $p < 0,05$.

W trakcie badania *Zangwill 2001* nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z podaniem szczepionki.

TLAIV vs TIV – badania z randomizacją

Na podstawie danych z badań porównujących TLAIV vs TIV przeprowadzono metaanalizy dla punktów końcowych wspólnych we wszystkich włączonych próbach. W badaniu *Belshe 2007* pacjenci otrzymywali jedną lub dwie dawki szczepionki (dzieci, które nie były wcześniej szczepione), natomiast w badaniach *Ashkenazi 2006* i *Ilyushina 2015* u wszystkich pacjentów planowano podanie dwóch dawek szczepionki. Jak podali autorzy publikacji *Belshe 2007* spośród pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (n = 8352), 22,5% (n = 1880) otrzymało wcześniej szczepienie przeciwko grypie, natomiast większość pacjentów nie była szczepiona (78,5%, n = 6472). Spośród pacjentów, którzy powinni otrzymać dwie dawki szczepionki i otrzymali pierwszą dawkę drugą dawkę podano 3002 (92,4%) osobom z grupy TLAIV i 3034 (94,0%) osobom z grupy TIV. Z uwagi na fakt, iż dla badania *Belshe 2007* dane dotyczące bezpieczeństwa, które mogły zostać wykorzystane w metaanalizach pochodziły z publikacji *Belshe 2008*, gdzie informacje o zdarzeniach niepożądanych występujących po podaniu pierwszej dawki przedstawiano odrębnie dla pacjentów otrzymujących jedną lub dwie dawki szczepionki podjęto decyzję o uwzględnieniu dla wszystkich badań danych wyłącznie o AEs występujących po podaniu drugiej z dawek (określanych jako przypadki reakcji po podaniu szczepienia). Z uwagi na bardzo niską liczebność i niską jakość próby *Ilyushina 2015* w porównaniu do pozostałych badań przeprowadzono metaanalizy bez wykorzystania danych z tego badania.

1) Przypadki reakcji na szczepienie

Po podaniu drugiej dawki szczepionki TLAIV vs TIV znamienne częściej odnotowywano występowanie kataru, RR = 1,14 (95% CI: 1,06; 1,22), NNH = 20 (95% CI: 13; 41), p = 0,0002 (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, p = 0,3866, I² = 0,0%). W przypadku żadnego z pozostałych analizowanych reakcji reaktywności nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 51. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs TIV; przypadki reakcji na szczepienie po podaniu drugiej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach)

AEs	Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
Katar ¹	<i>Ashkenazi 2006</i>	1029	536 (52,1%)	1011	449 (44,4%)	1,17 (1,07; 1,28) p = 0,0006	0,08 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 30) p = 0,0005	<i>fixed</i> ; p = 0,3866 , I ² = 0,0%	1,14 (1,06; 1,22) NNH = 20 (13; 41); p = 0,0002
	<i>Belshe 2007 (Belshe 2008)</i>	1413	509 (36,0%)	1423	464 (32,6%)	1,10 (1,00; 1,22) p = 0,0556	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0553		
Gorączka ≥37,5°C ²	<i>Ashkenazi 2006</i>	965	191 (19,8%)	930	172 (18,5%)	1,07 (0,89; 1,29) p = 0,4731	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4726	<i>fixed</i> ; p = 0,5446, I ² = 0,0%	1,03 (0,89; 1,19) p = 0,6909
	<i>Belshe 2007 (Belshe 2008)</i>	1413	137 (9,7%)	1423	141 (9,9%)	0,98 (0,78; 1,22) p = 0,8488	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8488		
Gorączka ≥38,6°C ³	<i>Ashkenazi 2006</i>	946	53 (5,6%)	922	47 (5,1%)	1,10 (0,75; 1,61) p = 0,6280	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6277	<i>fixed</i> ; p = 0,5767, I ² = 0,0%	1,02 (0,77; 1,37) p = 0,8785
	<i>Belshe 2007 (Belshe 2008)</i>	1413	36 (2,5%)	1423	39 (2,7%)	0,93 (0,59; 1,45) p = 0,7489	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7488		
Kaszel	<i>Ashkenazi 2006</i>	1022	417 (40,8%)	1000	378 (37,8%)	1,08 (0,97; 1,20) p = 0,1674	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1667	<i>fixed</i> ; p = 0,4759, I ² = 0,0%	1,05 (0,97; 1,14) p = 0,2599
	<i>Belshe 2007 (Belshe 2008)</i>	1413	352 (24,9%)	1423	349 (24,5%)	1,02 (0,89; 1,15) p = 0,8117	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8117		
Obniżenie apetytu	<i>Ashkenazi 2006</i>	1008	241 (23,9%)	1000	198 (19,8%)	1,21 (1,02; 1,43) p = 0,0263	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 25 (13; 201) p = 0,0257	<i>random</i> ; p = 0,0278, I ² = 79,3%	1,03 (0,72; 1,46) p = 0,8821

AEs	Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I ²	RR (95% CI)*
	<i>Belshe</i> 2007 (<i>Belshe</i> 2008)	1413	88 (6,2%)	1423	105 (7,4%)	0,84 (0,64; 1,11) p = 0,2243	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2234		
Zmniejszenie aktywności (ospałość)	<i>Ashkenazi</i> 2006	984	181 (18,4%)	975	157 (16,1%)	1,14 (0,94; 1,39) p = 0,1801	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1792	<i>random</i> ; p = 0,0933, I ² = 64,5%	0,99 (0,69; 1,42) p = 0,9369
	<i>Belshe</i> 2007 (<i>Belshe</i> 2008)	1413	42 (3,0%)	1423	54 (3,8%)	0,78 (0,53; 1,16) p = 0,2272	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2256		
Drażliwość	<i>Ashkenazi</i> 2006	994	171 (17,2%)	993	142 (14,3%)	1,20 (0,98; 1,48) p = 0,0764	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0755	<i>fixed</i> ; p = 0,1334, I ² = 55,6%	1,10 (0,92; 1,31) p = 0,2798
	<i>Belshe</i> 2007 (<i>Belshe</i> 2008)	1413	61 (4,3%)	1423	69 (4,8%)	0,89 (0,64; 1,25) p = 0,4986	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4982		
Ból brzucha	<i>Ashkenazi</i> 2006	632	86 (13,6%)	693	88 (12,7%)	1,07 (0,81; 1,41) p = 0,6246	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6250	<i>fixed</i> ; p = 0,9549, I ² = 0,0%	1,08 (0,86; 1,35) p = 0,5138
	<i>Belshe</i> 2007 (<i>Belshe</i> 2008)	1413	55 (3,9%)	1423	51 (3,6%)	1,09 (0,75; 1,58) p = 0,6651	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6651		
Wymioty	<i>Ashkenazi</i> 2006	991	105 (10,6%)	990	97 (9,8%)	1,08 (0,83; 1,40) p = 0,5577	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5576	<i>fixed</i> ; p = 0,5132, I ² = 0,0%	1,02 (0,84; 1,24) p = 0,8496
	<i>Belshe</i> 2007 (<i>Belshe</i> 2008)	1413	80 (5,7%)	1423	85 (6,0%)	0,95 (0,70; 1,27) p = 0,7231	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7230		
Ból gardła	<i>Ashkenazi</i> 2006	985	128 (13,0%)	980	100 (10,2%)	1,27 (1,00; 1,63) p = 0,0542	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0531	<i>fixed</i> ; p = 0,4902, I ² = 0,0%	1,21 (0,99; 1,47) p = 0,0623
	<i>Belshe</i> 2007 (<i>Belshe</i> 2008)	1413	70 (5,0%)	1423	64 (4,5%)	1,10 (0,79; 1,53) p = 0,5669	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5668		
Ból głowy	<i>Ashkenazi</i> 2006	630	75 (11,9%)	698	74 (10,6%)	1,12 (0,83; 1,52) p = 0,4527	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4536	<i>fixed</i> ; p = 0,8876, I ² = 0,0%	1,11 (0,86; 1,44) p = 0,4325
	<i>Belshe</i> 2007 (<i>Belshe</i> 2008)	1413	31 (2,2%)	1423	29 (2,0%)	1,08 (0,65; 1,78) p = 0,7730	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7729		
Dreszcze	<i>Ashkenazi</i> 2006	622	28 (4,5%)	684	26 (3,8%)	1,18 (0,70; 2,00) p = 0,5259	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5270	<i>fixed</i> ; p = 0,1246, I ² = 57,6%	0,92 (0,61; 1,41) p = 0,7120
	<i>Belshe</i> 2007 (<i>Belshe</i> 2008)	1413	11 (0,8%)	1423	19 (1,3%)	0,58 (0,28; 1,22) p = 0,1524	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1468		
Bóle mięśni	<i>Ashkenazi</i> 2006	623	33 (5,3%)	685	37 (5,4%)	0,98 (0,62; 1,55) p = 0,9332	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,9331	<i>fixed</i> ; p = 0,4432, I ² = 0,0%	0,89 (0,60; 1,32) p = 0,5623
	<i>Belshe</i> 2007 (<i>Belshe</i> 2008)	1413	11 (0,8%)	1423	16 (1,1%)	0,69 (0,32; 1,49) p = 0,3457	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3425		

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

1 w badaniu *Ashkenazi* 2006 katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa, w badaniu *Belshe* 2007 katar/zatkany nos;2 uwzględniono dane dla próby *Ashkenazi* 2006 o pacjentach z gorączką $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ i dla próby *Belshe* 2007 o pacjentach z gorączką $> 37,8^{\circ}\text{C}$;3 uwzględniono dane z badania *Ashkenazi* 2006 o pacjentach z gorączką $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ i z badania *Belshe* 2007 o pacjentach z gorączką $> 38,9^{\circ}\text{C}$

2) SAEs

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV vs TIV w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 1,11 (95% CI: 0,91; 1,35), p = 0,2985 (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, p = 0,4899, I² = 0,0%).

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006*

1) Przypadki reakcji na szczepienie u >1% pacjentów w ciągu 11 dni od szczepienia

W badaniu *Ashkenazi 2006* raportowano przypadki reaktywności występujące u > 1% pacjentów. Przypadki te były monitorowane przez rodziców lub opiekunów pacjentów przez 11 kolejnych dni po każdym podaniu szczepionki. Przypadki reakcji na szczepienie, które wymagały konsultacji medycznej odnotowywano jako zdarzenia niepożądane. Dodatkowo wśród pacjentów przydzielonych do grupy TIV prowadzono ocenę występujących reakcji miejscowych po podaniu szczepionki (zaczerwienia, obrzęku, bólu w miejscu wstrzyknięcia).

Po podaniu 1. dawki

W grupie TLAIV vs TIV po podaniu pierwszej dawki znamienne częściej występowały jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako przypadki reakcji po szczepieniu: RR = 1,04 (95% CI: 1,00; 1,08), NNH = 29 (95% CI: 16; 309), p = 0,0306. Poszczególne przypadki reaktywności odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i TIV, z wyjątkiem kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa, dla którego odnotowano znamienne różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia, RR = 1,24 (95% CI: 1,16; 1,33), NNH = 8 (95% CI: 6; 11), p < 0,0001.

Po podaniu 2. dawki

Po podaniu drugiej dawki znamienne częściej w grupie TLAIV vs TIV odnotowywano katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa: RR = 1,17 (95% CI: 1,07; 1,28), NNH = 14 (95% CI: 9; 30), p = 0,0005 oraz obniżenie apetytu: RR = 1,21 (95% CI: 1,02; 1,43), NNH = 25 (95% CI: 13; 201), p = 0,0257.

Reakcje miejscowe w grupie TIV

Spśród pacjentów z grupy TIV reakcje miejscowe odnotowano u 31,6% i 28,9%, odpowiednio po podaniu pierwszej i drugiej dawki szczepionki. Ból w miejscu wstrzyknięcia odnotowano u odpowiednio 24,2% i 23,3% pacjentów.

1) Przypadki reaktywności zaklasyfikowane jako AEs

Jak podali autorzy publikacji *Ashkenazi 2006* częstość występowania reaktywności zaklasyfikowane jako zdarzeń niepożądanych w ciągu 11 dni od podania pierwszej dawki szczepionki była znamienne wyższa w grupie TLAIV vs TIV, 33,8% vs 29,6%, p = 0,0039, z uwagi na wyższą częstość występowania nieżyty nosa w tej grupie (8,7% vs 5,3%, p = 0,002). Również po podaniu drugiej z dawek, obserwowano podobny trend, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie – AEs wystąpiły u 32,4% z grupy TLAIV vs 28,6% z grupy TIV, p = 0,059 (częstość występowania nieżyty nosa: 6,1% vs 3,8%, p = 0,021 i zapalenia ucha środkowego: 3,7% vs 1,8%, p = 0,011).

2) Ostre zapalenie ucha środkowego

Ponadto w publikacji *Block 2011* podano dane dotyczące częstości występowania ostrego zapalenia ucha środkowego traktowanego jako AEs. W publikacji *Block 2011* podano, że ostre zapalenie ucha środkowego (w publikacji podano, że zdarzenie to oceniano w okresie 28 dni od podania szczepionki) w pierwszym roku, dotyczyło 4,6% vs 4,2% pacjentów po podaniu pierwszej z dawek (p = 0,677) oraz 6,8% vs 5,6% pacjentów po podaniu drugiej z dawek (p = 0,281), odpowiednio w grupach TLAIV vs TIV.

3) AEs prowadzące do przerwania leczenia

W trakcie próby *Ashkenazi 2006* odnotowano 1 przypadek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia: 4-letnie dziecko z grupy TIV zostało wykluczone z dalszego udziału w próbie po 26 dniach od podania pierwszej dawki szczepionki, po tym jak rozwinęło się u niego zakażenie krztuścem, w opinii badaczy niezwiązane z przyjętą szczepionką.

4) Przypadki świszczącego oddechu

Częstość występowania przypadków świszczącego oddechu była zbliżona w obu grupach, niezależnie od metody ich oceny. Nie odnotowano różnic w częstości występowania pierwszego przypadku świszczącego oddechu zaklasyfikowanego jako reakcja reaktywności, jak również w prawdopodobieństwie wystąpienia zapalenia oskrzeli, skurczu oskrzeli, kaszlu, duszności, zapalenia płuc, zapalenia oskrzelików lub zakażenia dolnych dróg oddechowych zaklasyfikowanych jako AEs po każdej z dawek szczepionki.

Ogółem, pierwszy epizod świszczącego oddechu odnotowano u 12,5% i 13,2% oraz 13,8% i 12,3% pacjentów z grup TLAIV i TIV, odpowiednio w ciągu 42 dni po podaniu pierwszej i drugiej dawki szczepionki. Po podaniu pierwszej dawki szczepionki pojedynczy epizod świszczącego oddechu pomiędzy 11 a 41 dniem odnotowano

u 5,0% (55) pacjentów z grupy TLAIV i 4,5% (49) pacjentów z grupy TIV – spośród nich odpowiednio 44 i 32 przypadki odnotowane były przez lekarzy, a jedynie 1 pacjent w grupie TLAIV i 4 pacjentów z grupy TIV doświadczyło 2 epizodów odnotowanych przez lekarza. Po podaniu drugiej dawki szczepionki pojedynczy epizod świszczącego oddechu pomiędzy 11 a 41 dniem odnotowano u 6,0% (64) pacjentów z grupy TLAIV i 5,5% (58) pacjentów z grupy TIV. Pojedyncze epizody odnotowane przez lekarzy wystąpiły u 52 vs 51 pacjentów z grup TLAIV vs TIV, u 2 pacjentów z grupy TLAIV i 4 pacjentów z grupy TIV odnotowano po 2 epizody, a u 1 pacjenta z grupy TLAIV 3 epizody świszczącego oddechu.

5) SAEs

Ogółem w trakcie trwania próby *Ashkenazi 2006* odnotowano 104 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych u 64 (5,8%) pacjentów z grupy TLAIV oraz 76 przypadków u 51 (4,7%) pacjentów z grupy TIV; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne. U dwóch (0,2%) osób z grupy TLAIV i 4 (0,4%) osób z grupy TIV odnotowano SAEs (różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie), które w ocenie badaczy były co najmniej prawdopodobnie związane z podaną szczepionką. Jak podali autorzy publikacji *Ashkenazi 2006* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla zdarzeń klasyfikowanych w podziale na układy, zarówno ogółem jak i dla poszczególnych kategorii

6) Zgony

W trakcie badania *Ashkenazi 2006* nie odnotowano żadnego zgonu.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007*

1) Przypadki reaktywności

Po podaniu 1. dawki, pacjenci otrzymujący jedną dawkę szczepionki

Katar lub zatłany nos były istotnie częściej odnotowywane wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV, którzy otrzymywali wyłącznie jedną dawkę szczepionki: RR = 1,25 (95% CI: 1,12; 1,40), NNH = 10 (95% CI: 7; 18), $p < 0,0001$. Jak podano w publikacji *Belshe 2008* zwiększoną częstość występowania kataru lub zatłanego nosa odnotowywano w dniach 2-10 po szczepieniu.

Po podaniu 1. dawki, pacjenci otrzymujący dwie dawki szczepionki

Również po podaniu pierwszej dawki szczepionki pacjentom, którzy otrzymywali dwie dawki szczepionki, znamienne częściej raportowano katar lub zatłany nos, RR = 1,20 (95% CI: 1,11; 1,30), NNH = 13 (95% CI: 9; 23), $p < 0,0001$. W grupie TLAIV vs TIV istotnie statystycznie rzadziej występował kaszel, RR = 0,88 (95% CI: 0,78; 0,98), NNH = 28 (95% CI: 15; 231), $p = 0,0261$.

Po podaniu 2. dawki

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV i TIV. Jak podano w publikacji *Belshe 2008* innym zdarzeniem niepożądanym występującym częściej wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV było kichanie (różnica częstości 1,2%).

Ostre zapalenie ucha środkowego

W publikacji *Block 2011* podano, że ostre zapalenie ucha środkowego traktowane jako AEs (w publikacji podano, że zdarzenie to oceniano w okresie 28 od podania szczepionki) w pierwszym roku, dotyczyło 14,8% vs 14,4% pacjentów po podaniu pierwszej z dawek ($p = 0,772$) oraz 7,1% vs 8,6% pacjentów po podaniu drugiej z dawek ($p = 0,028$, różnice istotne statystycznie), odpowiednio w grupach TLAIV vs TIV.

2) Przypadki świszczącego oddechu

W ocenie autorów publikacji *Belshe 2007* nie było istotnych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, z wyjątkiem dzieci wcześniej nieszczepionych po podaniu pierwszej dawki szczepienia, dla których odnotowane różnice były znamienne. Należy jednak pamiętać, że w publikacji źródłowej przyjęto metodę oszacowania różnic pomiędzy grupami z dopasowaniem na wiek pacjentów oraz obecność w wywiadzie nawracających epizodów świszczącego oddechu.

Wnioskodawca wykonał obliczenia własne, które wykazały istotne statystycznie różnice w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, po podaniu pierwszej dawki szczepionki w podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych w wieku 6–59 m.ż., < 24 m.ż. i ≥ 24 m.ż. oraz wcześniej szczepionych w wieku < 24 m.ż. i ≥ 24 m.ż., a także dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej szczepionych oraz nieszczepionych i dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej nieszczepionych oraz dla drugiej dawki szczepionki we wszystkich wyróżnionych podgrupach.

Dodatkowo, jak podali autorzy publikacji odsetki osób z istotnym medycznie świszczącym oddechem, wśród dzieci które były młodsze niż 24 miesiące w obu grupach, a u których po przyjęciu dawki 1 wystąpił przyspieszony oddech, duszność, cofanie (ang. *retraction*) lub hipoksemia, były podobne (27% w grupie TLAIV i 26% w grupie TIV). W sumie 12 osób w wieku poniżej 24 miesięcy (odpowiednio 9 [0,5%] i 3 [0,2%] w grupach TLAIV i TIV) hospitalizowano w związku z medycznie znaczącym świszczącym oddechem w ciągu 42 dni po otrzymaniu dawki

szczepionki. Żadne dziecko nie było leczone na oddziale intensywnej opieki medycznej, nie wymagało stosowania wentylacji mechanicznej lub nie zmarło z powodu medycznie znaczącego świszczącego oddechu. Autorzy zaznaczyli również, że różnica w częstości występowania medycznie znaczącego świszczącego oddechu po podaniu pierwszej dawki wśród dzieci wcześniej niezaszczepionych dzieci w wieku od 6 do 23 miesięcy dotyczyła głównie osób w wieku od 6 do 11 miesięcy życia (odpowiednio 3,8% w grupie TLAIV vs 2,1% w grupie TIV, różnica istotna statystycznie), podczas gdy wśród dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy obserwowano podobne odsetki (2,8% vs 2,0%, brak istotnych różnic).

Analiza dokumentacji szpitalnej dzieci w wieku < 24 m.ż. hospitalizowanych z towarzyszącym medycznie istotnym świszczącym oddechem wskazywało na podobną dotkliwość choroby oraz czas hospitalizacji, jak również diagnozy towarzyszące oraz stosowane leczenie wśród osób otrzymujących TLAIV i TIV.

Powyżej 42 dni po podaniu szczepienia częstość występowania medycznie znaczących przypadków świszczącego oddechu nie różniła się znamienne między grupami wśród dzieci w wieku < 24 miesięcy (7,6% w grupie TLAIV vs 7,1% w grupie TIV). Odsetek dzieci < 24 miesiąca, u których odnotowano medycznie znaczny epizod świszczącego oddechu w ciągu 42 dni po szczepieniu i które jednocześnie miały przynajmniej jeden dodatkowy medycznie istotny epizod świszczącego oddechu w okresie badania było zbliżone w obu grupach (32% w grupie TLAIV i 28% w grupie TIV). Podobnie, prawdopodobieństwo wystąpienia ≥ 2 epizodów medycznie znaczących epizodów świszczącego oddechu była zbliżona, odpowiednio 4,3% i 5,3%.

W publikacji *Belshe 2008* przedstawiono dane na temat częstości występowania przypadków klinicznie istotnego świszczącego oddechu w grupach wiekowych 6-23 miesięcy i 24-59 miesięcy (wiek w momencie przyjęcia pierwszej dawki szczepionki). Zdarzenie to odnotowano u odpowiednio 5,9% vs 3,8% pacjentów z grupy TLAIV vs TIV w wieku 6-23 miesięcy (różnice istotne statystycznie, $p = 0,002$) oraz u 2,1% vs 2,5% pacjentów w wieku 24-59 miesięcy (brak znamienych różnic pomiędzy grupami, $p = 0,38$). W okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu, zarówno w populacji ogólnej jak i w poszczególnych podgrupach wyróżnionych z uwagi na wiek (*Belshe 2007*).

3) Hospitalizacje

Na podstawie danych z analizy *post-hoc* prowadzonej w grupie dzieci w wieku 6-11 miesięcy życia w okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki wykazano, że częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny była wyższa wśród dzieci z grupy TLAIV vs TIV, 6,1% vs. 2,6%, RR = 2,33 (95% CI: 1,36; 4,01), NNH = 29 (95% CI: 18; 75), $p = 0,0015$. Jak podali autorzy publikacji częstość hospitalizacji różniła się istotnie wśród dzieci w wieku 6-11 miesięcy życia z epizodami świszczącego oddechu w wywiadzie, $p = 0,004$ oraz wśród dzieci w wieku 48-59 m.ż. z epizodami świszczącego oddechu w wywiadzie, $p = 0,039$. Prawdopodobieństwo hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny wśród dzieci z podgrup 12-23 m.ż. (3,2% w grupie TLAIV i 3,5% w grupie TIV) oraz wśród dzieci w wieku 24-59 m.ż. nie różniło się istotnie, jednak obserwowano trend zwiększonej częstości występowania hospitalizacji wśród pacjentów z grupy TLAIV w wieku 6-47 m.ż. z epizodami świszczącego oddechu w wywiadzie w porównaniu do TIV. Z kolei wśród dzieci z grupy wiekowej 12-59 m.ż. bez epizodów świszczącego oddechu w wywiadzie częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny była niższa w grupie TLAIV vs TIV, $p = 0,07$.

W populacji ogólnej (dzieci w wieku 6-59 m.ż.) pacjenci z grupy TLAIV vs TIV byli istotnie częściej hospitalizowani z przyczyn z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,75 (95% CI: 1,22; 6,16), NNH = 299 (95% CI: 170; 1277), $p = 0,0105$. Dzieci w wieku 6-11 m.ż. z grupy TLAIV vs TIV były istotnie częściej hospitalizowane z przyczyn oddechowych, RR = 2,75 (95% CI: 1,23; 6,12), NNH = 49 (95% CI: 28; 202), $p = 0,0097$ oraz związanych z układem pokarmowym RR = 26,96 (95% CI: 1,61; 452,62), NNH = 53 (95% CI: 34; 120), $p = 0,0004$. Z kolei wśród dzieci w wieku 12-59 m.ż. znamienne różnice pomiędzy grupami odnotowano dla częstości hospitalizacji z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,80 (95% CI: 1,01; 7,75), NNH = 389 (95% CI: 200; 7589), $p = 0,0389$ i przyczyn neurologicznych, RR = 0,27 (95% CI: 0,08; 0,98), NNT = 437 (95% CI: 228; 5112), $p = 0,0321$.

Również autorzy publikacji *Belshe 2008* przedstawili dane dotyczące częstości hospitalizacji odnotowanych do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki w badaniu *Belshe 2007* w podziale na grupy wiekowe. Spośród wszystkich odnotowanych w badaniu SAEs 94% stanowiły hospitalizacje szpitalne. Częstość hospitalizacji była wyższa wśród dzieci z grupy TLAIV vs TIV w wieku 6-23 miesięcy, odpowiednio 4,2% vs 3,2% ($p = 0,09$) i zbliżona wśród dzieci w wieku 24-59 miesięcy, odpowiednio 2,1% vs 2,5% ($p = 0,33$). Znamienne zwiększone prawdopodobieństwo hospitalizacji odnotowano w grupie wiekowej 6-11 miesięcy, 6,1% pacjentów z grupy TLAIV vs 2,6% pacjentów z grupy TIV, $p = 0,002$. Większość z tych hospitalizacji wystąpiła w ciągu powyżej 42 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki, nie były zgrupowane czasowo i stanowiły zdarzenia oczekiwane (infekcje dróg oddechowych oraz infekcje żołądkowo-jelitowe).

4) SAEs

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w obu grupach w populacji ogólnej (6-59 m.ż.) była zbliżona – odpowiednio 3,3% vs 3,1% w grupach TLAIV vs TIV. W ocenie niezależnego badacza zaślepionego

na przydzielone leczenie sześć przypadków SAEs w grupie TLAIV (zapalenie oskrzelików u dwojga dzieci, zaostrenie astmy, świszczący oddech, ostre zapalenie żołądka i jelit oraz reaktywne choroby dróg oddechowych) i pięć przypadków w grupie IV (zapalenie płuc, świszczący oddech, drgawki gorączkowe, drgawki gorączkowe i zapalenie płuc, i wirusowe zapalenie żołądka i jelit) uznane zostało za potencjalnie związane z badaną szczepionką. W publikacji *Belshe 2008* podano, że przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 3,3% pacjentów z grupy TLAIV i 3,1% pacjentów z grupy TIV, różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

5) Zgony

W każdej z grup odnotowano po jednym zgonie – przyczyną jednego z nich była aspiracja ciała obcego, a drugiego pożar domu.

6) Nowe rozpoznania chorób przewlekłych

W ciągu 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki nowe rozpoznania chorób przewlekłych były nieczęste w obu grupach, ogólnie częstość występowania wyniosła 1,7% w grupie TLAIV i 1,3% w grupie TIV.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ilyushina 2015*

1) Przypadki reaktywności

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

Tabela 52. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ilyushina 2015*– przypadki reaktywności

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
1 dawka						
gorączka	13	0 (0,0%)	18	2 (11,1%)	0,27 (0,01; 5,22) p=0,3874	-0,11 (-0,29; 0,07) p=0,2274
infekcje górnych dróg oddechowych	13	5 (38,5%)	18	0 (0,0%)	14,93 (0,90; 248,35) p=0,0595	0,38 (0,12; 0,65) p=0,0046
infekcje dolnych dróg oddechowych	13	0 (0,0%)	18	0 (0,0%)	1,36 (0,03; 64,33) p=0,8767	0,00 (-0,12; 0,12) p=1,0000
reakcje miejscowe	13	5 (38,5%)	18	12 (66,7%)	0,58 (0,27; 1,24) p=0,1567	-0,28 (-0,62; 0,06) p=0,1066
2 dawka						
gorączka	11	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0,33 (0,01; 14,22) p=0,5661	0,00 (-0,34; 0,34) p=1,0000
infekcje górnych dróg oddechowych	11	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0,33 (0,01; 14,22) p=0,5661	0,00 (-0,34; 0,34) p=1,0000
infekcje dolnych dróg oddechowych	11	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0,33 (0,01; 14,22) p=0,5661	0,00 (-0,34; 0,34) p=1,0000
reakcje miejscowe	11	1 (9,1%)	3	1 (33,3%)	0,27 (0,02; 3,19) p=0,3006	-0,24 (-0,80; 0,32) p=0,3960

*obliczono na podstawie dostępnych danych

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność

Wnioskodawca zidentyfikował 17 publikacji opisujących efektywność szczepionek QLAIV w populacji dzieci. Najwięcej badań prowadzono w populacji USA i w większości dotyczyły dużych programów lub rejestrów monitorujących efektywność szczepienia na terytorium Stanów Zjednoczonych, przy czym najnowsza odnaleziona publikacja, *Chung 2019*, stanowiła przekrojową analizę efektywności szczepienia w sezonach od 2013-2014 do 2015-2016, uwzględniając dane z poziomu poszczególnych pacjentów ze wszystkich dużych sieci badań prowadzonych w USA.

Wyniki uzyskane w odnalezionych badaniach potwierdzają ogólne wnioskowane odnośnie efektywności szczepionek QLAIV, przedstawione w dokumencie *Centres for Disease Control and Prevention (Grohskopf 2018)*. Ogółem, widać niższą efektywność szczepienia QLAIV w sezonach 2013-2014 oraz 2015-2016 i największe

dysproporcje w efektywności obserwowano w badaniach prowadzonych w USA – 15% (95% CI: -1%; 28%) dla QLAIV oraz 63% (95% CI: 55%; 70%) dla IIV w sezonie 2013-2014 oraz 39% (95% CI: 16%; 56%) vs 60% (95% CI: 52%; 67%). W przypadku danych dla sezonu 2015-2016 oraz 2016-2017 z UK można odnotować zbliżoną efektywność obu typów szczepionek, odpowiednio 57,6% (95% CI: 25,1%; 76,0%) vs 77,8% (95% CI: 7,3%; 94,7%), QLAIV vs IIV, w pierwszym z wymienionych sezonów, oraz 65,8% (95% CI: 30,3%; 83,2%) vs 43,2% (95% CI: -183,5%; 88,6%) w drugim – w tym przypadku obserwowano wyższą efektywność QLAIV w porównaniu do IIV, jednak nie przedstawiono informacji odnośnie istotności obserwowanych różnic. Dane w podgrupie młodszych dzieci (populacja zbliżona do przedziału 2-5 lat) wskazywały na największe dysproporcje właśnie w tej grupie wiekowej, przy czym obserwowano je jedynie w USA – w badaniu *Nohynek 2016* prowadzonym w Finlandii wśród dzieci 24-35 miesięcy efektywność szczepionek była podobna i wyniosła 50,7% (95% CI: 28,4%; 66,1%) dla szczepionek QLAIV oraz 61,2% (95% CI: 30,7%; 78,3%) dla szczepionek IIV. Dalsze analizy wykazały, że obserwowane różnice w efektywności wynikały głównie z niskiej efektywności wobec szczepu A/H1N1 pdm09. Podobną efektywność obu szczepionek obserwowano również w Kanadzie w sezonie 2015-2016, gdzie ogółem w populacji dzieci 2-17 lat efektywność szczepienia wyniosła 75% (95% CI: 64%; 83%) w grupie QLAIV oraz 62% (95% CI: 45%; 72%). W przypadku analizy efektywności względem wirusa B, w większości przypadków obserwowano zbliżoną, bądź wyższą efektywność szczepionek QLAIV wobec szczepionek IIV.

W badaniu *Chung 2019* w populacji dzieci 2-17 lat, ogółem stwierdzono istotnie wyższą szansę pojawienia się grypy pomimo szczepienia QLAIV, w porównaniu do szczepienia IIV: OR = 1,48 (95% CI: 1,28; 1,70), a różnice te były większe w podgrupie dzieci 2-4 lat, OR = 2,00 (95% CI: 1,50; 2,67). W szczególności, największe różnice stwierdzano w szansie wystąpienia grypy wywołanej wirusem A/H1N1 pdm09 – w całej populacji dzieci była ona niemal 3-krotnie wyższa po zastosowaniu szczepionki QLAIV, OR = 2,66 (95% CI: 2,06; 3,44), efekt ten był nieco większy w podgrupie dzieci 2-4 lat, OR = 3,12 (95% CI: 1,62; 6,01) – w obu przypadkach obserwowane wyniki były znamienne statystycznie. W przypadku oceny grypy wywołanej wirusem B, odnotowano liczbowo mniejszą szansę jej wystąpienia po szczepieniu QLAIV w porównaniu do szczepienia IIV, jednak obserwowane wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej.

W badaniu *Buchan 2018* w sezonie 2015-2016, obserwowano ogółem podobną (brak istotności) skuteczność obu szczepionek (QLAIV oraz IIV), przy czym wynik OR liczbowo wskazywał na mniejszą szansę wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV: OR = 0,78 (95% CI: 0,49; 1,24). Istotnie statystycznie wyniki odnotowano w przypadku poszczególnych szczepów wirusa – szczepionka QLAIV była mniej efektywna w zapobieganiu grypy wywołanej wirusem A/H3N2, OR = 1,63 (95% CI: 1,03; 2,56), natomiast była istotnie bardziej efektywna w zapobieganiu grypie wywołanej przez wirusy ze szczepów B: OR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,69).

Bezpieczeństwo

QLAIV – badania bez randomizacji

I. Badania oceniające bezpieczeństwo szczepionki – populacja dzieci w wieku zgodnym z założeniami raportu

Badanie Baxter 2017

Ogółem w badaniu *Baxter 2017* najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz świsty oddechowe. Nie wykazano, by ryzyko ich wystąpienia różniło się pomiędzy okresem ryzyka a referencyjnym w obrębie kohorty QLAIV, ale stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tych zdarzeń w porównaniu ze szczepionkami IIV: HR = 0,69 (95% CI: 0,51; 0,93) dla ryzyka wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,92) dla ryzyka wystąpienia świstów oddechowych. Wykazano jednak równocześnie, że ryzyko wystąpienia świstów oddechowych było istotnie wyższe w porównaniu z chorymi nieszczepionymi, HR = 1,50 (95% CI: 1,03; 2,20). Spośród pozostałych ocenianych zdarzeń, istotny wynik zaobserwowano jeszcze w przypadku ryzyka wystąpienia konieczności hospitalizacji, które było istotnie mniejsze w przypadku szczepionek QLAIV w porównaniu do szczepionek IIV: HR = 0,39 (95% CI: 0,18; 0,87). W pozostałych porównaniach nie stwierdzono znamiennych statystycznie HR wyznaczonych dla określonych porównań. Autorzy przeprowadzili również dodatkową analizę w podgrupie dzieci z astmą lub świstami oddechowymi w wywiadzie – w tej dodatkowej analizie nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia świstów oddechowych było istotnie podwyższone w porównaniu ze szczepieniem IIV, HR = 0,21 (95% CI: 0,01; 1,22) oraz w porównaniu z brakiem szczepienia, HR = 0,51 (95% CI: 0,02; 4,79). Dodatkowo autorzy podali, że nie stwierdzono żadnego przypadku narkolepsji/katalepsji w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji po podaniu QLAIV.

Badanie Mallory 2018

W badaniu *Mallory 2018* bezpieczeństwo szczepienia oceniano w okresie 28 dni po szczepieniu – w tym czasie przynajmniej jedno AEs odnotowano u 42/100 (42,0%) dzieci, przy czym 2/6 (33,3%) dzieci otrzymujących 2 dawki szczepionki (z uwagi na brak wcześniejszego szczepienia) doświadczyło przynajmniej jednego AEs w okresie 28 dni po drugiej dawce. Obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodne nasilenie. Jedynym zdarzeniem występującym z częstością przynajmniej 5% było zapalenie śluzówki nosa oraz gardła, które odnotowano u 13% ocenianych dzieci. Nie odnotowano żadnego przypadku drgawek gorączkowych (ang. *febrile*

convulsions). W trakcie badania nie odnotowano również żadnego przypadku ciężkiego (*serious*) zdarzenia niepożądanego, jak również przerwania planowanego szczepienia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem. U jednego dziecka po pierwszym szczepieniu odnotowano dwa zdarzenia: ból brzucha oraz biegunkę, które autorzy uznali za związane ze szczepieniem. W badaniu odnotowano też przypadek rumienia wielopostaciowego (o łagodnym charakterze) u 6-letniego chłopca po 26 dniach od szczepienia QLAIV (chłopiec otrzymywał już wcześniej szczepionkę przeciw grypie i nie miał zaplanowanej kolejnej dawki). Zdarzenie to nie zostało uznane za związane z leczeniem i ustąpiło przed upływem 51 dni od szczepienia.

Badanie McNaughton 2016

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w okresie 2 tygodni od zaszczepienia był zator nosa/ciekący nos, które to zdarzenie odnotowano u 89 (46,1%) dzieci. W dalszej kolejności stwierdzano kaszel, u 47 (24,4%) dzieci, oraz zwiększoną drażliwość u 44 (22,8%) i złe samopoczucie u 41 (21,2%). Zmniejszony apetyt był kolejnym często obserwowanym zdarzeniem niepożądanym, które stwierdzono u 36 (18,7%) dzieci, natomiast zwiększoną płacizliwość oraz wysoką temperaturę stwierdzano u odpowiednio 27 (14,0%) oraz 23 (11,9%) dzieci – pozostałe zdarzenia niepożądane nie przekroczyły 10%.

Uzyskana w modelu statystycznym częstość zdarzeń przeliczona na 1000 pacjento-tygodni wyniosła 346,4 (95% CI: 280,1; 428,5) w przypadku najczęściej obserwowanego zatoru nosa/ciekącego nosa. Dla kaszlu oszacowanie to wskazywało na częstość 142,1 (95% CI: 106,4; 189,7), a w przypadku zwiększonej drażliwości oraz złego samopoczucia częstości te wyniosły odpowiednio 121,4 (95% CI: 88,4; 166,9) oraz 112,6 (95% CI: 81,2; 156,1). Dla pozostałych zdarzeń, wyznaczona częstość na 1000 pacjento-tygodni nie przekroczyła 100.

Badanie Stockwell 2017

Zarówno w analizie uwzględniającej dopasowanie względem wybranych charakterystyk wyjściowych, jak i w analizie bez dopasowania nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką QLAIV i szczepionkami inaktywowanymi, choć liczbowo mniejsze ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$ obserwowano w grupach szczepionych QLAIV. Dopasowane RR dla porównania QLAIV ogółem ze szczepionkami IIV wyniosło 0,60 (95% CI: 0,25; 1,46), natomiast dla porównania ze szczepionkami QIV wyniosło 0,58 (95% CI: 0,19; 1,72). Autorzy badania wykonali łącznie 5 dodatkowych analiz wrażliwości dla tego punktu końcowego, dla porównania QLAIV vs IIV i uzyskano w nich zbliżone wyniki do analizy głównej, co potwierdziło trafność analizy. Wśród 7 dzieci otrzymujących QLAIV, u których odnotowano gorączkę w dniach 0-2, u 4 (57,1%) stosowano również inaktywowaną szczepionkę przeciw innym chorobom. Podobnie, wśród 15 dzieci otrzymujących szczepionkę IIV, u których wystąpiła gorączka w 0-2 dniu od szczepienia, 8 (53,3%) otrzymało również inną szczepionkę inaktywowaną.

W badaniu przedstawiono również wyniki w okresie 3-10 dni po szczepieniu – podobnie jak w głównej analizie, nie stwierdzono znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$ pomiędzy grupami otrzymującymi QLAIV oraz IIV: 10,3% vs 9,8%, RR = 1,07 (95% CI: 0,55; 2,08) i nie wykazano, by którekolwiek z rozpatrywanych charakterystyk wyjściowych miały istotny wpływ na obserwowany wynik. Nie stwierdzono również istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami w porównaniu QLAIV vs QIV u dzieci ≥ 3 . roku życia, 12,7% s 6,3%, $p = 0,21$. Odnotowano 4 przypadki gorączki $\geq 39^\circ\text{C}$ w dniach 0-2, po 2 wśród dzieci otrzymujących szczepionki TIV oraz QIV (brak zdarzeń w grupie QLAIV), dlatego autorzy nie wykonali dodatkowych obliczeń RR. W okresie obserwacji 3-10 dni po szczepieniu, odnotowano 10 przypadków gorączki $\geq 39^\circ\text{C}$: 6 w grupie QLAIV, 3 wśród dzieci otrzymujących TIV oraz u 1 dziecka otrzymującego szczepionkę QIV.

II. Badania oceniające bezpieczeństwo szczepionki – dzieci w wieku 2-17 lat

Hospitalizacje i zgłoszenia do szpitala związane z innymi stanami medycznymi – badanie *Caspard 2018*

W badaniu *Caspard 2018* dane dotyczące częstości hospitalizacji pozyskano z bazy danych NHS Hospital Episode Statistics (HES), które po zanonimizowaniu zostały przesłane do CPRD. Częstość hospitalizacji raportowano jako liczbę osób ze zdarzeniem w przeliczeniu na 1000 pacjento-lat. Ryzyko względne (RR) wraz z 95% przedziałem ufności (CI) obliczano za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Coxa.

W badaniu *Caspard 2018* oceniano częstość hospitalizacji ogółem, a dodatkowo oceniano hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi (astma, podgłośniowe zapalenie krtani [krup], świszczący oddech, zapalenie oskrzelików, zapalenie płuc [pneumonia], ostra niewydolność oddechowa) i zgłoszenia do szpitala związane z innymi stanami medycznymi, w tym wszystkimi napadami padaczkowymi/drgawkowymi, rozpoznanymi zdarzeniami nadwrażliwości, zespołem Guillain-Barre (GBS), porażeniem Bella (objaw Bella), zapaleniem mózgu, zapaleniem nerwu, zapaleniem naczyń i narkolepsją. Hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi oceniano w okresie 42 dni i 6 miesięcy po podaniu szczepionki. Inne zgłoszenia do szpitala oceniano w tym samym okresie, z wyjątkiem reakcji nadwrażliwości (3 dni) i narkolepsji (6 miesięcy).

W obu punktach obserwacji (42 dni i 6 miesięcy po podaniu szczepionki) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ryzyka hospitalizacji u osób, którym podano QLAIV wobec grupy nieszczepionej, natomiast w porównaniu do osób szczepionych szczepionką inaktywowaną wykazano istotnie mniejsze ryzyko hospitalizacji. W okresie 42

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

W przypadku analizy częstości zgłoszeń do szpitala spowodowanych innymi stanami medycznymi, tylko dla napadów padaczkowych lub drgawek wykazano istotną statystycznie różnicę ryzyka dla porównania kohorty QLAIV z IIV, dla którego ryzyko było istotnie mniejsze o 58% w grupie QLAIV, RR = 0,42 (95% CI: 0,25; 0,69). Porównanie takiego ryzyka pomiędzy QLAIV a nieszczepioną kohortą nie wykazało statystycznie znamiennych różnic. Również porównanie ryzyka wystąpienia wizyty szpitalnej z powodu reakcji nadwrażliwości albo zapalenia naczyń nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy kohortą QLAIV a kohortą IIV oraz wobec nieszczepionej kohorty. Wyniki zebrano w tabeli poniżej. W okresie pierwszych 42 dni po podaniu szczepionki nie zaobserwowano przypadków zespołu Guillain-Barre (GBS), porażenia Bella (objaw Bella), zapalenia mózgu i zapalenia nerwu, nie stwierdzono również przypadków narkolepsji w okresie 6 miesięcy po szczepieniu. Zaobserwowane zdarzenia nadwrażliwości nie skutkowały hospitalizacją.

Gorączka i objawy związane z oddychaniem – badanie *Stockwell 2017a*

W badaniu *Stockwell 2017a* oceniano częstość występowania gorączki oraz zdarzeń związanych z układem oddechowym (świszczący oddech) po podaniu szczepionki przeciw grypie, żywej atenuowanej czterowalentnej (QLAIV) lub inaktywowanej czterowalentnej (QIV). Badanie prowadzone było w formie kontaktu telefonicznego, zdarzenia niepożądane raportowano za pomocą wiadomości tekstowych. Gorączkę w dniach 0-2 odnotowano z częstością 4,1% ogółem w dwóch sezonach grypowych, 2,9% u dzieci, którym podano QLAIV i 4,6% u dzieci, które otrzymały QIV. Częstość gorączki w dniach 3-7 również nie była wysoka, wyniosła 6,7% ogółem dla obu sezonów grypowych, 3,6% vs 7,7% odpowiednio dla QLAIV i QIV. Kaszel raportowano u 39,2% dzieci. Ogółem 13,7% dzieci miało przynajmniej jeden przypadek świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej, częstość takich zdarzeń była mniejsza dla osób szczepionych QLAIV w porównaniu do QIV (7,1% vs 16,1%), jednak różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,061$). Ogółem zgłoszono 52 zdarzenia świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej (27 w pierwszym sezonie, 25 w drugim sezonie). Najwięcej zdarzeń raportowano w 7 dniu (3,5%) i 14 dniu (3,9%). Zdarzenia te skutkowały wizytą w ambulatorium u 11,1% dzieci w pierwszym sezonie i 24,0% w drugim sezonie.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z rejestru VAERS – badanie *Haber 2015*

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa przedstawiono tylko w badaniu *Haber 2015*, w którym porównywano bezpieczeństwo stosowania szczepionki żywej atenuowanej czterowalentnej przeciwko grypie (QLAIV) w porównaniu do szczepionki żywej atenuowanej trzywalentnej przeciwko grypie (TLAIV) na podstawie ilości zgłaszanych AEs, które wpłynęły do rejestru VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) w sezonie grypowym 2013-2014 dla szczepionki QLAIV oraz w poprzednich sezonach grypowych 2010-2013 dla TLAIV.

W sezonie 2013-2014 do VAERS wpłynęło łącznie 928 zgłoszeń dotyczących AEs po zastosowaniu szczepionki QLAIV, z czego 599 dotyczyło dzieci w wieku 2-17 lat. Częstość występowania ciężkich AEs wśród dzieci 2-17 lat była porównywalna dla obu szczepionek, QLAIV i TLAIV (odpowiednio 5% vs 6%).

Wśród ciężkich AEs (serious) nie prowadzących do zgonu po podaniu QLAIV w grupie wiekowej 2-17 lat najczęściej zgłaszano AEs z kategorii neurologicznej – 12 przypadków (39%), w tym dwa przypadki zespołu Guillain-Barré. Inne kategorie diagnostyczne, do których należała największa liczba zgłoszeń to AEs związane z układem oddechowym oraz inne AEs nie związane z zakażeniem. Zespół Guillain-Barré wystąpił po podaniu QLAIV u 3 letniego chłopca zaszczepionego inną szczepionką miesiąc przed podaniem QLAIV (przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A). Rozwój objawów nastąpił 9 dni po podaniu QLAIV i spełnił kryteria 1 stopnia rozpoznania zespołu Guillain-Barré wg Brighton Collaboration. Drugi przypadek zespołu Guillain-Barré po podaniu QLAIV wystąpił u 3-letniej dziewczynki z wywiadem w kierunku alergii na owoce morza, a objawy wystąpiły 7 dni po szczepieniu i spełniły kryteria 3 stopnia rozpoznania zespołu Guillain-Barré wg Brighton Collaboration. Zidentyfikowano jedno zgłoszenie dotyczące drgawek gorączkowych u 5-letniej dziewczynki, które wystąpiły 2 dni po podaniu QLAIV. Nie stwierdzono przypadków reakcji anafilaktycznej po podaniu QLAIV w grupie wiekowej 2-17 lat. Zidentyfikowano również zgłoszenia w grupie dzieci z historią astmy, nadreaktywności oskrzeli oraz występowania świstów. Łącznie odnaleziono 27 zgłoszeń po podaniu QLAIV: 7 zgłoszeń dotyczyło dzieci w wieku 2-4 lat oraz 20 zgłoszeń dzieci w wieku 5-17 lat. 23 zgłoszenia uznano za nie-ciężkie (non-serious), a 4 zgłoszenia zaklasyfikowano jako ciężkie. Wśród ciężkich AEs 2 zgłoszenia dotyczyły zaostrzenia astmy, 1 zgłoszenie dotyczyło nadreaktywności oskrzeli oraz 1 ostrego wirusowego nieżytu żołądkowo-jelitowego.

Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt Fluenz Tetra, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. Odnaleziono 7 badań.

Tabela 53. Badania w toku oceniające preparat Fluenz Tetra

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
FluSHED-2 NCT03735147	Assessment of Viral Shedding Week Following Administration of Live Attenuated Influenza Vaccine in Children (FluSHED-2)	Metodyka: prospektywne badanie jednoramienne bez zaślepienia (<i>open-label</i>), jednoośrodkowe (UK) Cel: ocena wydzielania wirusa (<i>viral shedding</i>) u dzieci po szczepieniu czterowalentną, żywą szczepionką atenuowaną (QLAIV)	Rozpoczęcie: 23 październik 2018 r. Zakończenie: marzec 2019 r. Liczba uczestników: 30 Sponsor: Imperial College London Status: w trakcie rekrutacji.
NCT03600428	Clinical Study of the Safety of Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV4) in Children With Asthma of Varying Levels of Severity	Metodyka: prospektywne, randomizowane badania kliniczne bez zaślepienia (<i>open-label</i>) przeprowadzone w układzie równoległym w trzech ośrodkach w USA Cel: ocena objawów, zaostrzeń astmy oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych po szczepieniu QLAIV vs QIV u dzieci w wieku 5-11 lat z rozpoznaniem przewlekłej astmy ^A	Rozpoczęcie: 15 październik 2018 r. Zakończenie: 20 luty 2019 r. Liczba uczestników: 300 Sponsor: Vanderbilt University Medical Center Status: w trakcie rekrutacji.
NCT03453801	The Role of CD4+ Memory Phenotype, Memory, and Effector T Cells in Vaccination and Infection (SLVP030)	Metodyka: prospektywne badanie kliniczne IV fazy bez randomizacji i zaślepienia (<i>open-label</i>) przeprowadzone w układzie równoległym, jednoośrodkowe (California, USA) Cel: ocena odpowiedzi immunologicznej u dzieci (6 mies. – 10 lat) na szczepienie preparatem Flumist (QLAIV) vs Fluzone (QIV) – ocena miana hamowania hemaglutynacji (HAI, z ang. <i>hemagglutination inhibition</i>), ocena bezpieczeństwa	Rozpoczęcie: sierpień 2014 r. Zakończenie: lipiec 2019 r. Liczba uczestników: 66 Sponsor: Stanford University Status: w trakcie rekrutacji.
NCT03104790 EudraCT: 2017-000952-24	Assessment of Viral Shedding in Children Previously in Receipt of Multiple Doses of Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) Compared to Influenza Vaccine-naïve Controls	Metodyka: jednoośrodkowe (UK), nierandomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia (<i>open-label</i>) przeprowadzone w układzie równoległym Cel: ocena wydzielania wirusa (<i>viral shedding</i>) u dzieci od 6 do 13 lat szczepionych przynajmniej dwoma dawkami QLAIV vs dzieci nieszczepione	Rozpoczęcie: 30 sierpień 2017 r. Zakończenie: 30 sierpień 2018 r. Liczba uczestników: 400 Sponsor: Public Health England Status: przed rozpoczęciem rekrutacji.
NCT03088904	Genetic and Environmental Factors in the Response to Influenza Vaccination	Metodyka: jednoośrodkowe (USA), prospektywne badanie randomizowane IV fazy bez zaślepienia (<i>open-label</i>), przeprowadzone w układzie równoległym Cel: ocena miana hamowania hemaglutynacji (HAI) wśród zdrowych pacjentów w wieku 12-49 lat szczepionych zarejestrowanymi, sezonowymi szczepionkami przeciwko grypie: QIV vs QLAIV	Rozpoczęcie: 3 październik 2014 r. Zakończenie: grudzień 2018 r. Liczba uczestników: 97 Sponsor: Stanford University Status: w trakcie rekrutacji.
SNIFFLE-2 EudraCT: 2014-001537-22	Safety of Nasal Influenza Immunisation in Egg Allergic Children - The SNIFFLE 2 study	Metodyka: wieloośrodkowe (32) jednoramienne badanie kliniczne bez randomizacji i podwójnego zaślepienia (<i>open-label</i>), Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania donosowego szczepienia QLAIV dzieci w wieku 24 mies. do 17 r.ż. z rozpoznaną alergią IgE zależną na białka jajka kurzego*, ocena natychmiastowych (do 2 godzin) objawów alergicznych po podaniu szczepienia	Rozpoczęcie: 13 maj 2013 r. Zakończenie: 28 luty 2015 r. Liczba uczestników: 730 Sponsor: University Hospital Southampton NHS Foundation Trust Status: zakończone, nie opublikowano wyników.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/ planowana rekrutacja
EudraCT: 2013-003592-35	A phase III/IV open-label study of the immunogenicity and safety of a single dose of a Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) (Fluenz™) for each of three successive years in children naïve to, or in previous receipt of the AS03B adjuvanted H1N1 (2009) influenza vaccine (Pandemrix™).	Metodyka: wieloośrodkowe (2), jednoramienne badanie bez randomizacji i podwójnego zaślepieniu (<i>open-label</i>) Cel: ocena immunogenności i bezpieczeństwa pojedynczej dawki QLAIV zastosowanej u dzieci (4-8 lat) uprzednio szczepionych i nieszczepionych przeciwko grypie	Rozpoczęcie: 10 grudnia 2013 r. Zakończenie: bd. Liczba uczestników: 500 Sponsor: Public Health England Status: w toku.

^A zgodnie z zapisem w ChPL Fluenz Tetra rozpoznanie ciężkiej astmy oskrzelowej jest przeciwwskazaniem do szczepienia. W niniejszym badaniu kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem łagodnej oraz umiarkowanej do ciężkiej astmy oskrzelowej;

^{*} zgodnie z zapisem w ChPL Fluenz Tetra przeciwwskazaniem do szczepienia preparatem Fluenz Tetra jest występowanie ciężkiej alergicznej reakcji (anafilaksji) na jajka lub białka jajka kurzego.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 54. Częstość występowania AEs po podaniu szczepionki czterowalentnej na podstawie ChPL Fluenz Tetra 2018

Kategoria zdarzeń	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk twarzy, pokrzywka i bardzo rzadko reakcje anafilaktyczne)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: zmniejszone łaknienie
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa. Niezbyt często: krwawienie z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> Niezbyt często: wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> Często: ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: złe samopoczucie Często: gorączka

Źródło: ChPL Fluenz Tetra

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie (MI-CP111) obserwowano zwiększoną liczbę hospitalizacji (z jakiegokolwiek przyczyny) w ciągu 180 dni po ostatniej dawce szczepienia u niemowląt i małych dzieci w wieku 6–11 miesięcy (6,1% Fluenz wobec 2,6% szczepionka przeciw grypie we wstrzyknięciu). Większość hospitalizacji była spowodowana zakażeniami w obrębie przewodu pokarmowego i dróg oddechowych, które wystąpiły po ponad 6 tygodniach od podania szczepionki. Liczba hospitalizacji nie była zwiększona u dzieci w wieku 12 miesięcy i starszych otrzymujących produkt Fluenz. W tym samym badaniu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania świszczącego oddechu w ciągu 42 dni po szczepieniu niemowląt i małych dzieci w wieku 6–23 miesięcy (5,9% Fluenz wobec 3,8% szczepionka przeciw grypie we wstrzyknięciu). Częstość występowania świszczącego oddechu nie była zwiększona u dzieci w wieku 24 miesięcy i starszych otrzymujących produkt Fluenz. Produkt Fluenz Tetra nie jest wskazany do stosowania u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy. Po wprowadzeniu produktu Fluenz do obrotu, zgłoszono również bardzo rzadkie przypadki występowania zespołu Guillaina-Barrégo i nasilenie objawów zespołu Leigha (mitochondrialnej encefalomiopatii).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Na stronie internetowej URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

Na stronie *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 1303 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze szczepieniem preparatem Fluenz Tetra (dane do 14 maja 2019 r.). Do najczęstszych należały: zdarzenia ogólne i stany w miejscu podana (n = 699), zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersiu (n = 549), zaburzenia ze strony układu nerwowego (n = 433), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 380).

<http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 17.05.2019).

4.3. Komentarz Agencji

Ocena skuteczności QLAIV z TLAIV została wykonana w oparciu o wyniki 13 badań klinicznych z randomizacją: 1 badanie porównujące szczepionkę QLAIV ze szczepionkami TLAIV (*Block 2012*), 9 badań porównujących szczepionki TLAIV z placebo, 3 badania porównujące szczepionki TLAIV ze szczepionkami TIV, oraz 7 publikacji prezentujących dodatkowe dane do tych badań.

Wybrane ograniczenia wg AOTMiT

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV) lub brakiem szczepienia/placebo.

Wnioskodawca dokonał porównania QLAIV vs TLAIV; LAIV vs brak szczepienia/placebo i TLAIV vs TIV.

Wnioskodawca założył, że „szczepionka QLAIV jest co najmniej tak samo skuteczna jak trójwalentne szczepionki LAIV, co wynika z obecności dodatkowego szczepu wirusa typu B w stosunku do szczepionki trójwalentnej, założenie skuteczności szczepionki Fluenz Tetra® na poziomie skuteczności starszych szczepionek trójwalentnych można traktować jako podejście konserwatywne.”

Przy braku bezpośrednich/pośrednich dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania QLAIV w porównaniu do placebo/braku szczepienia, stwierdzenie „Analiza kliniczna (AKL Fluenz Tetra® 2019) wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra®, a brakiem szczepienia (...)” jest wątpliwe. Jednocześnie należy wskazać, że w CHPL dla produktu Fluenz Tetra zaznaczono, iż „Dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa”. W związku z powyższym 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*).

Nie odnaleziono badań RCT prowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną (dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny efektywności kosztów produktu leczniczego Fluenz Tetra® (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIIV) w profilaktyce grypy sezonowej u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia.”

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji Fluenz Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIIV) jest brak szczepienia. Założono, że wprowadzenie refundacji szczepionki Fluenz Tetra nie wpłynie na odsetek dzieci szczepionych za pomocą QIV (czterowalentna inaktywowana szczepionka).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP, perspektywa płatnika publicznego), świadczeniobiorcy i płatnika publicznego (perspektywa wspólna) oraz dodatkowo z perspektywy społecznej, w której uwzględniono koszty pośrednie.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA).

Horyzont czasowy

Uśrednione, na podstawie 5-letniego okresu generowania wyników kosztów i efektów zdrowotnych, wyniki analizy przedstawiono dla jednego roku kalendarzowego.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego w programie Microsoft Excel modelu dynamicznego transmisji choroby, dotyczącego finansowania ze środków publicznych szczepionki Fluenz Tetra wśród dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, w którym oszacowano koszty i wyniki zdrowotne związane z gripą, w horyzoncie „średniego” roku kalendarzowego, w całej populacji Polski. Model szacuje bezpośrednimi efekty interwencji w populacji objętej zaszczepieniem, a także uwzględnia efekty pośrednie w pozostałych grupach wiekowych, związane z ograniczeniem transmisyjności wirusa w danym sezonie epidemiologicznym.

Uwzględnienie uśrednionych danych z kolejnych 5 lat pozwoliło na uśrednienie różnic w zachorowalności na gripę dla poszczególnych sezonów epidemicznych. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący 1 dzień, ze względu na taką długość cyklu nie zastosowano korekty połowy cyklu.

Model globalny dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych w zakresie: kosztów jednostkowych i zużycia zasobów; wartości użyteczności; danych demograficznych i epidemiologicznych; danych o zaszczepialności przeciwko grypie sezonowej oraz wprowadzenia zmian pozwalających dostosować model do polskich zaleceń przeprowadzenia analiz ekonomicznych.

Struktura modelu dzieli populację na cztery podgrupy:

- **S** (ang. Susceptible – narażeni na zachorowanie): grupa osób, która może być w danym momencie zarażona w przypadku kontaktu z osobą w stanie transmisyjnym grypy;
- **E** (ang. Exposed – zarażeni, w okresie inkubacyjnym): osoby, które zostały zarażone wirusem grypy, ale nie przenoszą go w przypadku kontaktu z osobą z grupy narażonej na zachorowanie;

- **I** (ang. Infected – zarażeni): grupa osób aktualnie chorych na grypę, która w przypadku kontaktu z osobą z grupy narażonej na zachorowanie może ją zarazić;
- **R** (ang. Recovered – odporni na zachorowanie): osoby, które przebyły w ostatnim czasie chorobę i posiadają naturalną odporność na kolejne zachorowanie.

Dodatkową podgrupę w modelu stanowiły osoby zaszczepione **V** (ang. Vaccinated), które podobnie jak osoby w grupie **R** są odporne na zarażenie wirusem grypy w danym momencie.

W ramach analizy przedstawiono dwa scenariusze przebiegu epidemii grypy: aktualny (brak finansowania szczepionki Fluenz Tetra) i nowy (w którym szczepionka Fluenz Tetra jest finansowana ze środków publicznych w populacji docelowej).

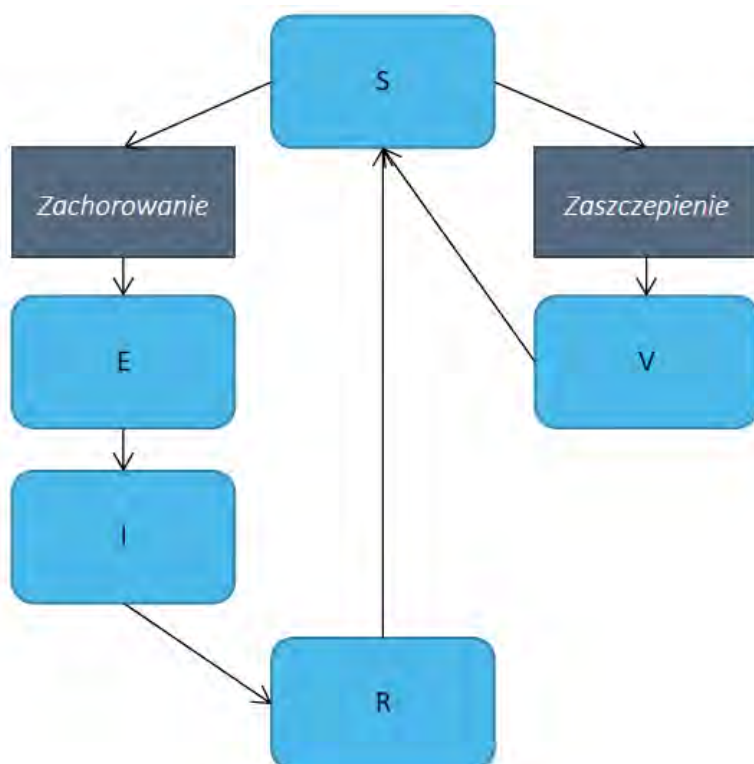
Na początku każdego cyklu epidemiologicznego do modelu wprowadzane jest 10 osób infekcyjnych w grupie wiekowej 18-65 lat, które rozpoczynają epidemię w danym okresie epidemiologicznym.

Wielkość grupy **S** zaszczepionych szczepionkami QIV i QLAIV wyznaczono na podstawie przyjętych odsetków zaszczepialności. Pacjenci efektywnie zaszczepieni (szczepionka indukuje u tej grupy pacjentów odporność na grypę) przechodzą do grupy **V**. Nie różnicowano skuteczności szczepionek ze względu na wiek pacjentów. Założono, że odporność indukowana przez szczepienie będzie trwać jeden cykl epidemiologiczny.

Na podstawie ilości kontaktów pomiędzy osobami zarażonymi (grupa **I**), a osobami podatnymi na zarażenie (grupa **S**) oraz prawdopodobieństwem przeniesienia wirusa grypy modelowano ilość zachorowań. Parametr ten charakteryzował się okresowym wahaniami odzwierciedlającym wzrost infekcyjności w sezonie zimowym i spadek w sezonie letnim.

W przypadku przeniesienia wirusa, osoba z grupy **S** przechodziła do grupy zarażonych w okresie inkubacyjnym (grupa **E**), z którego następnie po dwóch dniach trafiała do grupy **I**, stając się kolejnym roznosicielem wirusa grypy. Po przebyciu grypy (czas trwania okresu infekcyjnego grypy wynosi 2 dni) założono, że u chorego wytwarza się naturalna odporność, która chroni go przed ponownym zachorowaniem przez pewien okres (grupa **R**). Przepływ osób z grupy **R** ponownie do grupy **S** odbywa się zgodnie z rozkładem wykładniczym o wartości średniej równej przyjętemu okresowi trwania naturalnej odporności. Dla odporności indukowanej przez szczepienie (grupa **V**) założono, że kończy się ona dokładnie po 365 dniach i po tym okresie następuje powrót do grupy podatnych na zarażenie **S**.

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Schemat modelu Wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Populacja

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego określono strukturę oraz dynamikę demograficzną populacji Polski (uwzględniono wskaźniki śmiertelności oraz wskaźnik narodzin). Dokonano podziału społeczeństwa na pięć grup wiekowych: mniej niż 2 lata, od 2 do 4 lat, od 5 do 17 lat, od 18 do 65 lat oraz powyżej 65 lat.

Wyszczepialność przeciwko grypie w scenariuszu aktualnym wyznaczono na podstawie rekomendacji ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy dotyczących profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2017/2018 (FLU FORUM 2017) oraz danych sprzedażowych, uwzględniono również sezonowości szczepień postępujących się danymi sprzedażowymi.

W scenariuszu nowym badano wpływ dodatkowego zaszczepienia pacjentów za pomocą QLAIIV z populacji docelowej tj. pacjentów w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia. W scenariuszu aktualnym 0,8% pacjentów z populacji docelowej jest szczepionych za pomocą QIV. Odsetki zaszczepialności przyjęto oraz danych sprzedażowych.

Tabela 55. Odsetek zaszczepień. Porównywane scenariusze – analiza podstawowa Wnioskodawcy

Grupa wiekowa	Parametr	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
<2 lata	Rodzaj szczepionki	QIV	
	Odsetek zaszczepialności	0,8%	
2-4 lat	Rodzaj szczepionki	QIV	QIV oraz LAIV
	Odsetek zaszczepialności	0,8%	0,8% oraz
5-17 lat	Rodzaj szczepionki	QIV	
	Odsetek zaszczepialności	0,9%	
18-65 lat	Rodzaj szczepionki	QIV	
	Odsetek zaszczepialności	1,9%	
>65 lat	Rodzaj szczepionki	QIV	
	Odsetek zaszczepialności	13,4%	

Na podstawie konsolidacji grup wiekowych macierzy kontaktów wyznaczonej dla populacji Polski przedstawionej w pracy Mossong 2008 modelowano kontakty między przyjętymi w analizie grupami wiekowymi. W pracy Mossong 2008 wyznaczono schematy kontaktów międzyludzkich do wykorzystania w modelowaniu epidemiologicznym. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Macierz kontaktów dla populacji Polski – analiza podstawowa Wnioskodawcy

Grupa wiekowa	<2	2-4	5-17	18-65	>65
<2	1,18	1,18	0,32	0,22	0,27
2-4	1,18	1,18	0,32	0,22	0,27
5-17	0,56	0,56	2,60	0,40	0,32
18-65	0,55	0,56	0,47	0,71	0,47
>65	0,26	0,26	0,26	0,36	0,96

Prawdopodobieństwo przeniesienia choroby przy kontakcie, zdefiniowane jako ilość osób zarażonych przez jedną chorą osobę, określono na podstawie pracy Vynnycky 2008, w której wartość bazowego, dla azjatyckiej pandemii grypy, współczynnika reprodukcji wyznaczono na poziomie 1,8. W modelu uwzględniono sezonowość grypy poprzez zmianę wartości bazowego współczynnika reprodukcji w czasie.

W modelu przyjęto, że odsetek populacji z odpornością naturalną będzie wynosił 82,8% na podstawie raportu dotyczącego grypy „Grypa i jej koszty” przygotowanego przez firmę Ernst & Young (EY 2013).

Efektywność szczepionek QIV oraz QLAIIV

Efektywność szczepionki (VE, ang. vaccine efficacy) definiowaną jako względną redukcję ryzyka wystąpienia potwierdzonej laboratoryjnie grypy (dowolny szczep) zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Cochrane: Jefferson 2018, w którym oceniano wpływ szczepionek w zapobieganiu wystąpieniu grypy u dzieci w wieku

poniżej 16 lat. Oszacowana w przeglądzie na podstawie metaanalizy 7 badań RCT zmniejszenie ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie względem braku aktywnego szczepienia, u dzieci od 2 rż. do poniżej 6 lat szczepionych za pomocą TLAIV, wyniosło $RR = 0,22$ (95% CI: 0,12; 0,39). Zgodnie z ww. wartością w analizie podstawowej przyjęto VE na poziomie 78% ($VE = 1 - RR$).

Efektywność szczepionki QIV, która jest stosowana u części pacjentów z populacji docelowej oraz w pozostałych określonych grupach wiekowych, określono na podstawie wyników pracy Belongia 2016 - przeglądu systematycznego z metaanalizą badań pierwotnych typu test-negative design (modelu badania kliniczno-kontrolnego stosowanego w ocenie skuteczności szczepionek przeciw grypie).

Przyjętą wartość VE dla QIV na poziomie 56% w analizie podstawowej oszacowano jako średnią skuteczność ważoną udziałem poszczególnych szczepów w populacji, na podstawie przedstawionych w pracy Belongia 2016 skuteczności TIV przeciw laboratoryjnie potwierdzonej grypie dla poszczególnych typów wirusa, zakładając: że przeciętnie 50% krążących szczepów wirusa B nie jest zawartych w szczepionce TIV (Chit 2015); występowanie zjawiska ochrony krzyżowej oraz uwzględniając dane z meldunków epidemiologicznych PZH nt. struktury występowania poszczególnych szczepów w ostatnich 5 sezonach epidemicznych w Polsce (od 2012/2013 do 2017/2018).

Czas trwania odporności indukowanej przez szczepienie

Na podstawie opinii ekspertów (biorąc pod uwagę roczne zmiany w materiale genetycznym wirusa oraz konieczność dopasowania składu szczepionki do szczepów wirusa dominujących w danym sezonie epidemiologicznym) założono, że ochrona przed zachorowaniem na grypę w przypadku zaszczepienia trwa jeden rok.

Czas trwania naturalnej odporności

Czas trwania naturalnej odporności po przebyciu epizodu grypy w modelu określono na podstawie okresu trwania naturalnej odporności przeciwko podtypowi A i podtypowi B grypy przedstawionej w pracy Vynnycky 2008, w której oceniano wpływ programów szczepień przeciwko grypie u dzieci na terenie Anglii i Walii oraz danych PZH dotyczących potwierdzonych laboratoryjnie, dla poszczególnych podtypów wirusa, przypadków grypy z ostatnich 5 sezonów.

Czas trwania okresu inkubacyjnego oraz infekcyjnego grypy

Czas przebywania pacjentów w stanach inkubacyjnym (E) oraz infekcyjnym (I) określono na podstawie pracy Carrat 2008. Przyjęto, że czas generacji wirusa wynosi 2 dni, a okres infekcyjności wynosi następnie 2 dni.

Śmiertelność związana z epizodem grypy

Liczbę zgonów z powodu grypy oparto na danych ogólnoeuropejskich, pochodzących z projektu EuroMOMO (European monitoring of excess mortality for public health action), w którym monitorowana jest umieralność z dowolnej przyczyny w różnych grupach wiekowych w kilkunastu krajach w Europie (bez udziału Polski).

W oszacowaniu prawdopodobieństwa zgonu w przypadku zachorowania na grypę uwzględniono średnie współczynniki zgonu na 100 tys. mieszkańców w sezonach raportowanych w oparciu o epidemiologiczny model statystyczny FluMOMO (projekt EuroMOMO dedykowany cotygodniowej ocenie umieralności związanej z grypą). Średnia sezonowa liczba zgonów związanych z grypą (na 100 tys. osób) przyjęta w modelu wynosi: 1,78; 0,20; 2,59 i 114,55 odpowiednio dla grup wiekowych: 0-4 lat; 5-14 lat; 15-64 lat i ≥ 65 lat. Prawdopodobieństwo zgonu dla grup wiekowych 0-2 lat i 2-4 lat przyjęto na tym samym poziomie

Oszacowana dla każdego z analizowanych scenariuszy (aktualnego i nowego) liczba zgonów oraz wyznaczona oczekiwana dalszą długość trwania życia posłużyła do obliczenia utraty lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w wyniku przedwczesnego zgonu.

Częstość wizyt lekarskich i hospitalizacji na epizod grypy

Na podstawie danych PZH o średniej liczbie zgłoszonych i potwierdzonych laboratoryjnie zachorowań na grypę w ostatnich pięciu sezonach epidemiologicznych wyznaczono odsetek wizyt przypadających na jeden epizod grypy. Ze względu na sposób rozliczania kosztów wizyty u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej tj. w ramach stawki kapitałowej, parametr ten nie wpływa na wyniki analizy.

Liczbę hospitalizacji związanych z grypą oszacowano przy założeniu stałej proporcji zgonów do hospitalizacji określoną na podstawie średniej proporcji zgonów i hospitalizacji z powodu grypy w sezonach popandemicznych (od 2010/2011) przedstawionych w pracy Uhart 2016 (w pracy tej porównywano wpływ ekonomiczny i na publiczne zdrowie stosowania szczepionek czterowalencyjnych w porównaniu do trójwalencyjnych w Europie).

Liczbę hospitalizacji w grupie 0-4 lat (dla której nie było odpowiednich danych w badaniu Uhart 2016) obliczono w oparciu o średni współczynnik hospitalizacji w populacji pediatrycznej (0-14 lat) raportowany przez PZH z ostatnich pięciu lat (137,9 / 100 tys.) oraz współczynnik hospitalizacji dla grupy 5-17 lat obliczonego na podst. Uhart 2016. Średnie prawdopodobieństwo hospitalizacji związanej z wystąpieniem grypy (na 100 tys. osób) przyjęta w modelu wynosi: 388,35; 16,91; 13,70; 265,22 odpowiednio dla grup wiekowych: 0-4 lat; 5-17 lat; 18-64 lat i ≥ 65 lat.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- Koszty jednostkowe szczepionek
- Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia grypy w warunkach POZ, ze względu na ich rozliczanie poprzez stawkę kapitacyjną.

Dodatkowo dla oszacowań z perspektywy społecznej uwzględniono również koszty absencji chorobowej, obniżonej efektywności w pracy związanej z zachorowaniem na grypę i koszty przedwczesnej śmierci (szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.11.3 „Koszty pośrednie” AE Wnioskodawcy).

Koszty jednostkowe szczepionek

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Fluenz Tetra w ramach w ramach refundacji aptecznej, [redacted], i wydawanie świadczeniobiorcom, we wskazaniu zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, [redacted]

W analizie założono, że szczepionka Fluenz Tetra będzie stosowana wyłącznie przez pacjentów z populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnych.

W ChPL Fluenz Tetra zawarto zapis, iż: „Dzieciom, które nie były uprzednio szczepione przeciw grypie sezonowej, należy podać drugą dawkę w odstępie co najmniej 4 tygodni”.

[redacted] Dodatkowo założono, że wszyscy pacjenci w modelu będą szczepieni po raz pierwszy.

*https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/694779/Annual_national_flu_programme_2018-2019.pdf [dostęp: 16.05.2019 r.]

Koszt szczepionki typu QIV określono na podstawie kosztu refundowanej szczepionki Vaxigrip Tetra z Obwieszczenia MZ z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. Uwzględniono refundację preparatu Vaxigrip Tetra na poziomie 50% u osób powyżej 65 roku życia.

Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy

Koszt hospitalizacji (pacjenta pediatrycznego i osoby dorosłej) związanej z grypą przyjęto na podstawie średniej wyceny hospitalizacji wg publikowanych statystyk JGP za 2016 rok oraz o odsetki pacjentów hospitalizowanych z powikłaniami i bez powikłań wg pracy Zawłocka 2016.

Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego

Koszt leczenia objawowego uwzględniany z perspektywy wspólnej (PPP + pacjent) oraz społecznej określono na podstawie pracy Kuchar 2007, dotyczącej oszacowania kosztów skutków grypy, włączając wskaźnik CPI (ang. Consumer Price Index) w kategorii „Zdrowie” za lata 2007-2018 wynoszącego 123,6 (dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny).

Tabela 57. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – Koszty [PLN]

Parametr		Wartość		Źródło
Koszty szczepionki QLAIV – Fluenz Tetra				
Cena zbytu netto	Cena detaliczna (p. Wspólna)	Kwota refundacji (PPP)	Dopłata pacjenta	Dane Wnioskodawcy
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Parametr		Wartość		Źródło
Koszty szczepionki QIV				
Cena zbytu netto	Cena detaliczna (p. Wspólna)	Kwota refundacji (PPP)	Dopłata pacjenta	Obwieszczenie MZ na 1 marca 2019 r.
33,18	45,76	22,88	22,88	
Koszty leczenia grypy				
Koszt leczenia grypy w warunkach POZ		0,00		Założenie Wnioskodawcy: podanie w warunkach POZ, tj. rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną NFZ - Statystyka JGP – Katalog Grup - 2016 r., Zawłocka 2016
Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy		2 435,89		
Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego		■		Kuchar 2007, wskaźnik CPI (dane GUS)

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia zaimplementowane do modelu zidentyfikowano na podstawie przeglądu systematycznego pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline poprzez PubMed oraz Embase. Wyszukano prace w celu określenia całkowitych efektów zdrowotnych ocenianej interwencji związanych z obniżeniem użyteczności wywołanej przez epizod grypy.

Wnioskodawca ostatecznie przyjął, że podczas epizodu grypy naliczane będzie obniżenie użyteczności w wysokości 0,008 QALY (2,92 QALD, ang. quality adjusted life days), co jest zgodne z wartościami podanymi w pracach Baguelin 2010 oraz van Hoek 2011 (dotyczące wpływu grypy na użyteczność chorych w Anglii). Dodatkowo na podstawie pracy Baguelin 2010 przyjęto jednolity spadek użyteczności we wszystkich grupach wiekowych uwzględnionych w modelu.

W oszacowaniu utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zgonu spowodowanego grypą wykorzystano użyteczności w populacji ogólnej Polski zaczerpnięte z badania norm populacyjnych dla kwestionariusza EQ-5D w Polsce przedstawionych w publikacji Golicki 2015. Dla grupy pacjentów poniżej 18 roku życia przyjęto wartości użyteczności tożsame z tymi jak dla grupy wiekowej 18-24 lat.

Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy analizy – jeden uśredniony rok kalendarzowy – nie dyskontowano większości uwzględnionych w modelu wyników zdrowotnych i kosztów.

Dyskontowano wyłącznie koszty pośrednie i efekty w postaci QALY oraz LY uzyskiwane przez zapobieganie przedwczesnym śmierciom związanym z zachorowaniem na grypę (w analizie uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy – PPP / perspektywa Wspólna

Parametr	PPP / p. Wspólna	
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
Zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu [mln PLN]		
Koszty szczepień	17,7 / 60,3	■
w tym koszty Fluenz Tetra	0,00	■
Koszty hospitalizacji	113,4	■
Koszty leczenia objawowego	0,0 / 51,5	■
Całkowity koszt	131,0 / 225,2	■
Zestawienie efektów i konsekwencji zdrowotnych wyznaczonych w modelu		
Całkowita ilość zaszczepień	1 318 778	■
w tym zaszczepień Fluenz Tetra	0	■
Całkowita ilość zachorowań	2 262 721	2 252 572

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (jedno- lub wielokierunkową) oraz probabilistyczną. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono wyłącznie dla perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.

Tabela 60. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość parametru / założenie w analizie wrażliwości	Wartość parametru / założenie w analizie podstawowej	Źródło / uzasadnienie
1a	Czas trwania odporności po zaszczepieniu	10,8 miesiący	12 miesiący	+/- 10% w przypadku efektów klinicznych bądź parametrów epidemiologicznych
1b		13,2 miesiący		
2a	Podstawowy współczynnik reprodukcji	1,30	1,80	Vynnycky 2008
2a		2,50		
3a	Obniżenie QALY na epizod grypy	0,004 QALY	0,008 QALY	Minimalne i maksymalne wartości z odnalezionych publikacji w ramach systematycznego przeglądu literatury
3b		0,010 QALY		
4a	Początkowa odporność naturalna w populacji	79%	83%	+/- 5% ze względu na wrażliwość modelu
4b		87%		
5a	Czas trwania odporności naturalnej	72 miesiący	102 miesiący	Vynnycky 2008, wartości dla różnych podtypów grypy
5b		144 miesiący		
6a	Efektywność szczepionek QIV	33%	56%	Belongia 2016, zakres skuteczności dla różnych szczepów grypy
6b		65%		
7a	Efektywność szczepionek LAIV	61%	78%	Jefferson 2018
7b		88%		
8a	Koszt jednego dnia pracy	312,14 PLN	234,11 PLN	+/- 25% w przypadku kosztów
8b		390,18 PLN		
9a	Koszt hospitalizacji pediatrycznej	1 251,94 PLN	2 435,89 PLN	Alternatywny sposób rozliczenia w ramach grup JGP
9b		4 451,66 PLN		
10a	Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY	Brak uwzględnienia	Uwzględniony	Założenie własne
10b		nd.		
11a	Koszty leczenia objawowego	17,06 PLN	22,74 PLN	+/- 25% w przypadku kosztów
11b		28,43 PLN		
12a	Użyteczności w populacji ogólnej	Wartości minimalne podane w Golicki 2015	Wartości średnie podane w Golicki 2015	Golicki 2015
12b		Wartości maksymalne podane w Golicki 2015		
13a	Odsetki hospitalizacji	Podstawowe z korektą 90%	Wyznaczone na podstawie danych PZH	+/- 10% w przypadku efektów klinicznych bądź parametrów epidemiologicznych
13b		Podstawowe z korektą 110%		
14a	Odsetki śmiertelności	Minimalne wartości na podstawie FluMOMO	Wyznaczone na podstawie FluMOMO	EuroMOMO 2017, minimalne i maksymalne wartości z czterech sezonów epidemiologicznych
14b		Maksymalne wartości na podstawie FluMOMO		
15a	Udziały szczepionek LAIV			W wariantie minimalnym przyjęto prognozę Wnioskodawcy, a w wariantie maksymalnym testowano teoretyczne całkowite przejście rynku
15b				
16a	Wyszczepialność w grupie 2-4 lat			Zakres zmienności prognozy Wnioskodawcy
16b				
17a	Ilość szczepionek LAIV na zaszczepienie	1		Wariant maksymalny zakłada, że wszystkie dzieci będą zaszczepione

17b		2		po raz pierwszy (2 podania), a wariant minimalny, że będzie to ich kolejne zaszczepienie (1 podanie)
18a	Stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	Brak dyskontowania	3,5% dla efektów klinicznych, 5% dla kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
18b		5% dla efektów klinicznych i kosztów		

Do największego wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego, prowadzi przyjęcie w modelu początkowej odporności naturalnej w populacji na poziomie 87% (scenariusz 4b analizy wrażliwości – wzrost wartości ICUR o 121,0%). Do największego wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej z perspektywy wspólnej, prowadzi brak uwzględnienia w modelu wpływu śmiertelności na QALY (scenariusz 10a analizy wrażliwości – wzrost wartości ICUR o 101,5%).

Do największego spadku wartości ICUR względem scenariusza podstawowego, zarówno z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej prowadzi przyjęcie w modelu czasu trwania odporności naturalnej na poziomie 72 miesięcy (scenariusz 5a analizy wrażliwości – spadek wartości ICUR o odpowiednio 70,7% i 67,9%).

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez Wnioskodawcę parametrów modelu dot. wprowadzenia dodatkowego szczepienia wśród dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii.

Parametry, których zmiana wpływa na co najmniej +/-25% na zmianę wartości ICUR względem wyniku analizy podstawowej z PPP i perspektywy wspólnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Wybrane wyniki analizy wrażliwości

Scenariusz analizy	Całkowity koszt inkrementalny PPP / p. Wspólna [mln PLN]	Efekt inkrementalny PPP / p. Wspólna [QALY]	ICUR PPP / p. Wspólna [PLN/QALY]	Zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej PPP / p. Wspólna
Scenariusz podstawowy			10,93 / 23,03	-
2a			7,12 / 15,19	-34,9 / -34,0
2b			16,90 / 35,19	54,6 / 52,8
3a			14,54 / 30,63	33,0
4a			7,18 / 16,81	-34,3 / -27,0
4b			24,16 / 33,42	121,0 / 45,1
5a			3,20 / 7,39	-70,7 / -67,9
7a			14,51 / 30,16	32,7 / 31,0
10a			22,03 / 46,40	101,5
14a			15,01 / 31,63	37,3
15a			5,92 / 17,67	-45,9 / -23,3
15b			13,86 / 26,18	26,8 / 13,7
17a			7,80 / 16,76	-28,6 / -27,2
17b			18,24 / 37,64	66,8 / 63,5
18a			7,97 / 16,80	-27,1

Wyniki analizy probabilistycznej

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim krytycznym, wg autorów modelu, parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach AE Wnioskodawcy dotyczącym skuteczności, kosztów oraz użyteczności. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca przedstawił w postaci średniej wartości ICUR z 1 000 iteracji. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono poniżej.

Tabela 62. Wyniki analizy probabilistycznej Wnioskodawcy

Kategoria	Średnia z analizy probabilistycznej		Przedział ufności	
	PPP	p. Wspólna	PPP	p. Wspólna
Inkrementalna ilość zachorowań na grypę				
Inkrementalne koszty [mln PLN]				

Inkrementalne QALY				
ICUR [PLN/QALY]	10,34	21,75	5,97 – 14,34	12,73 – 29,23

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w postaci wykresów scatter plot.



Rysunek 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w postaci wykresu scatter plot – PPP



Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w postaci wykresu scatter plot – perspektywa Wspólna

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 63. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W modelu uwzględniono dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia bez przeciwwskazań do stosowania szczepionki Fluencz Tetra.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Zgodnie z ChPL Fluencz Tetra dzieciom, które nie były uprzednio szczepione przeciw grypie sezonowej, należy podać drugą dawkę w odstępie co najmniej 4 tygodni. W modelu założono, że wszystkie dzieci będą otrzymywać szczepionkę pierwszy raz.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór komparatora uznano za zasadny. Analizowano wprowadzenie dodatkowego szczepienia wśród dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, tym samym faktycznie komparatorem dla Fluencz Tetra był brak szczepienia (patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku - rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (PPP) i wspólnej (tj. PPP i świadczeniobiorcy). Dodatkowo wyniki analizy przedstawiono z perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Dane, na podstawie których, oszacowano skuteczność szczepionki QLAIV zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Cochrane: Jefferson 2018 - odszukanego w ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy. Efektywność szczepionki QIV, która jest stosowana u części pacjentów z populacji docelowej oraz pozostałych określonych grupach wiekowych, określono na podstawie wyników pracy Belongia 2016. Dane na temat bezpieczeństwa nie zostały uwzględnione w modelu. Patrz również komentarz w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” oraz w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej wyniki analizy przedstawiono dla jednego roku kalendarzowego - uśrednione, na podstawie 5-letniego okresu generowania wyników kosztów i efektów zdrowotnych.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Horyzont analizy w zakresie ponoszonych kosztów to 1 rok, natomiast utracona użyteczność w wyniku śmiertelności związanej z grypą szacowano dla przewidywanej długości życia dla średniego wieku pacjentów z populacji Polski.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Dyskontowano wyłącznie koszty pośrednie i efekty w postaci QALY oraz LY uzyskiwane przez zapobieganie przedwczesnym śmierciom związanym z zachorowaniem na grypę (w analizie uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- Wyniki zdrowotne pośrednie

„Dynamiczna struktura modelu pozwala na uwzględnienie efektów zdrowotnych osiągniętych nie tylko wśród osób zaszczepionych, ale także, poprzez mechanizm odporności zbiorowej, wśród osób z populacji ogólnej, w tym także w innych grupach wiekowych. [redacted]

[redacted] tys. osób w grupie wiekowej dzieci od 2 do 4 lat, tymczasem znaczną składową wyniku w postaci QALY stanowią efekty osiągnięte w innych grupach wiekowych.

Warto jednak zwrócić uwagę, że scenariusz analizy wrażliwości, w którym nie uwzględniano głównego efektu pośredniego, czyli wpływu śmiertelności na wyniki w postaci QALY nie zmienił wnioskowania z punktu widzenia żadnej z perspektyw analizy.”

- Efektywność szczepionek LAIV

„Model ekonomiczny wymagał wprowadzenia pojedynczej liczby związanej z efektywnością szczepionek LAIV. Była ona wykorzystywana w modelu jako odsetek zaszczepień, które indukują odporność na grypę spośród wszystkich zaszczepień. Wykorzystano w tym celu wartość pochodzącą z metaanalizy badań RCT, która zdefiniowana była jako względna redukcja ryzyka zakażenia potwierdzonego laboratoryjnie. Oba te pojęcia odnoszą się do skuteczności szczepionki, jednakże różnią się definicją. Skorzystanie z tej wartości podyktowane było tym, że w rzeczywistości nie można zaobserwować wymaganej przez model wielkości.

Wartość wykorzystana w modelu cechuje się również sporą niepewnością. Badania włączone do metaanalizy Jefferson 2018 obarczone były znaczącą heterogenicznością, a sam parametr zależy od wielu innych czynników, takich jak na przykład rodzaj głównego szczepu grypy krążącego w danym sezonie czy też dopasowanie do niego szczepionki na dany sezon. Przyjęte uproszczenia stanowią ograniczenie analizy, jednakże ich przyjęcie było podyktowane koniecznością.

Deterministyczna analiza wrażliwości zawierała wariant, w którym sprawdzono wpływ przyjętej wartości efektywności szczepionek LAIV na wyniki modelu. W wariancie tym zmienność modelu była ograniczona i nie zmieniała wnioskowania z analizy.”

- Dane epidemiologiczne PZH

„Wiele z wykorzystanych w modelu parametrów kalibrowano w oparciu o rzeczywiste dane epidemiologiczne. W Polsce dostępne są cotygodniowe meldunki epidemiologiczne przygotowywane przez Państwowy Zakład Higieny. Podawane w nich informacje dotyczą ogółem zachorowań na grypę oraz choroby grypopodobne. W celu wykorzystania ich w procesie modelowania należałoby je przekonwertować na zachorowania wyłącznie na grypę, jednak wymagałoby to skorzystania z odsetków gryp potwierdzonych laboratoryjnie wśród badanych próbek. Rokrocznie liczba analizowanych próbek wynosi od około tysiąca do dwóch tysięcy, co w porównaniu z raportowaną ilością zachorowań rzędu kilku milionów stanowi bardzo niewielki odsetek. Odsetki te należy więc traktować ostrożnie, co przekłada się na jakość takiego oszacowania zachorowań na prawdziwą grypę w Polsce. Dane PZH mają również ograniczoną użyteczność, ze względu na niepełną raportowalność.

W związku z powyższymi ograniczeniami, w modelu zdecydowano się skorzystać z alternatywnych źródeł. Prawdopodobieństwo hospitalizacji pod warunkiem zachorowania na grypę kalibrowano na podstawie publikacji Uhart 2016 (..), zaś śmiertelność związaną z grypą na podstawie danych z europejskiej sieci EuroMOMO (...). Odstąpiono również od kalibrowania ilości zachorowań na grypę, podejście to szerzej uargumentowano w następnym punkcie dyskusji.”

- Wartość bazowego współczynnika reprodukcji

„Prawdopodobieństwo zarażenia wirusem grypy przy kontakcie wyznaczono na podstawie przyjętego bazowego współczynnika reprodukcji. Jego wartość oszacowano na podstawie wartości przyjętej w opublikowanym modelu o podobnej strukturze Vynnycky 2008. Jej przyjęcie w analizie prowadzi do oczekiwanej liczby zachorowań na grypę w Polsce, wobec czego zdecydowano się odstąpić od jego dokładnej kalibracji względem danych PZH, w szczególności uwzględniając możliwe niedoszacowanie ilości zachorowań na grypę rocznie obliczonej na podstawie tych danych.

W związku z pozytywną oceną walidacji modelu w zakresie ilości zachorowań (...) uznano takie postępowanie za słuszne, niemniej zdecydowano się uznać je za ograniczenie analizy, gdyż rzeczywista wartość tego parametru w warunkach Polskich nie jest możliwa do wyznaczenia.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Fluenz Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIV) w profilaktyce grypy sezonowej u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia. Wskazana populacja stanowi zawężenie względem populacji, w której szczepionka Fluenz Tetra jest zarejestrowana („Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat.”).

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami analizy klinicznej, która „wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra®, a brakiem szczepienia oraz szczepionkami inaktywowanymi”.

Dane, na podstawie których, oszacowano skuteczność szczepionki QLAIV w modelu zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Cochrane: Jefferson 2018 - odszukanego w ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy.

W badaniu Jefferson 2018 wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie względem braku aktywnego szczepienia, u dzieci od 2 rż. do poniżej 6 rż. szczepionych za pomocą TLAIV [RR = 0,22 (95% CI: 0,12; 0,39)]. Wartość VE dla dzieci od 2 rż. do poniżej 6 lat stanowi wynik analizy podgrup, w badaniu Jefferson 2018 oceniano wpływ szczepionek w zapobieganiu wystąpienia grypy u dzieci w wieku poniżej 16 lat [dla tej grupy pacjentów także wykazano istotną statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie względem braku aktywnego szczepienia, RR = 0,22 (95% CI: 0,11; 0,41)]. W pracy wskazano, iż brak było danych dotyczących powikłań grypy wymagających hospitalizacji - najpoważniejszych konsekwencji grypy.

Wnioskodawca wskazuje, „że skuteczność LAIV w badaniach RCT oceniano dla szczepionek trójwalentnych. Biorąc pod uwagę, że szczepionka QLAIV jest co najmniej tak samo skuteczna jak trójwalentne szczepionki LAIV; zob. (AKL Fluenz Tetra® 2019), co wynika z obecności dodatkowego szczepu wirusa typu B w stosunku do szczepionki trójwalentnej, założenie skuteczności szczepionki Fluenz Tetra® na poziomie skuteczności starszych szczepionek trójwalentnych można traktować jako podejście konserwatywne.”

Także w ChPL Fluenz Tetra wskazano, iż dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa.

Jednakże mając powyższe na uwadze należy wskazać, iż brak jest badań najwyższej jakości dla produktu Fluenz Tetra w porównaniu do braku szczepienia i szczepionek inaktywowanych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo w populacji docelowej m.in w zakresie: zmniejszenia ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie, zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i wpływu na śmiertelność.

W wytycznych EMA z 2016 r.* dot. oceny szczepionek przeciwko grypie wskazano, że obecnie ze względu na brak silnej korelacji między parametrami odpowiedzi immunologicznej a ochroną przed chorobą, sezonowe żywe atenuowane szczepionki przeciwko grypie mogą być zatwierdzone do stosowania jedynie na podstawie wykazania skuteczności szczepionki w określonej populacji i innych podgrupach. Aczkolwiek w przypadku już dopuszczonych LAIV, po uprzednim uzgodnieniu z właściwymi organami regulacyjnymi, można zastosować immunologiczne badania pomostowe w celu wsparcia zmian w preparacie lub urzędzeniu do dostarczenia leku.

*https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf [dostęp: 22.05.2019 r.]

W ramach analizy klinicznej Wnioskodawca przedstawił jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem - Block 2012, w którym porównywało donosową QLAIV z, trójwalentną formułą (TLAIV). W badaniu tym wykazano nie mniejszą skuteczność (podejście non-inferiority) szczepionki QLAIV w porównaniu do zgodnej w zakresie szczepu wirusa B szczepionki TLAIV, w zakresie odpowiedzi immunologicznej na każdy z 4 szczepów.

Struktura modelu

Model szacuje bezpośrednie efekty interwencji w populacji objętej zaszczepieniem, a także uwzględnia efekty pośrednie w pozostałych grupach wiekowych, związane z ograniczeniem transmisyjności wirusa w danym sezonie epidemiologicznym.

W ramach prac nad analizą weryfikacyjną Agencji zauważono, iż dostarczony przez Wnioskodawcę model, dla scenariusza nowego – po wprowadzeniu dodatkowego szczepienia produktem Fluenz Tetra w populacji dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy, generuje wyniki wskazujące na wzrost ilości zachorowań na grypę dla populacji w wieku od 5 do 17 lat.

Analitikom Agencji nie udało się wyjaśnić przyczyn generowania przez modelu wzrostu ilość zachorowań na grypę (a w konsekwencji wzrostu liczby hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy) w populacji od 5 do 17 lat. Należy zauważyć, iż tak modelowane wyniki zwiększają oszacowaną przez Wnioskodawcę wartość ICUR. Szczegóły przedstawiano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Całkowita ilość zachorowań generowana przez model Wnioskodawcy

Grupa wiekowa	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	Różnica
<2			
2-4			
5-17			
18-65			
>65			
Łącznie	2,262,721	2,252,572	-10,149

W modelu nie uwzględniono danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki Fluenz Tetra. Jednakże w ChPL Fluenz Tetra wskazano, że „W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz Tetra był porównywalny z profilem bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz. Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach klinicznych było przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa.” Są to łagodne dolegliwości, które nie generują dużych kosztów, ich uwzględnienie w analizie miałyby prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki. Także w analizie ekonomicznej Gerlier 2017 (odszukana przez Wnioskodawcę w ramach walidacji konwergencji) nie zaimplementowano do modelu danych dot. bezpieczeństwa.

We wspomnianych powyżej wytycznych EMA z 2016 r. zwrócono uwagę, iż nie wykazano jeszcze, czy wielokrotne stosowanie szczepionki jest równie dobrze tolerowane w czasie jak podanie jednorazowe. Nie można wykluczyć, że po wielokrotnym użyciu mogą wystąpić reakcje alergiczne.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Kwestie dotyczące skuteczności szczepionki QLAIV poruszono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano szeroki wachlarz parametrów wpływających na wynik końcowy analizy. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy miały parametry dotyczące początkowej odporności naturalnej w populacji, uwzględnienie w modelu wpływu śmiertelności na QALY i czas trwania odporności naturalnej. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali alternatywnych danych dla określenia ww. parametrów.

Analiza wrażliwości wskazuje też duży wpływ na wyniki analizy przyjętych założeń odnośnie kolejnego podania szczepionki u dzieci szczepionych po raz pierwszy,

Należy wskazać, że zmiana testowanych przez Wnioskodawcę parametrów modelu dot. wprowadzenia dodatkowego szczepienia wśród dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii.

Inne

Przedstawiony przez Wnioskodawcę model zakłada szczepienie łącznie [] pacjentów z populacji docelowej. Rekomendacje WHO oraz Rady Unii Europejskiej* wskazują, że aby zwiększyć szansę nabycia odporności populacyjnej należy objąć szczepieniami co najmniej 75% populacji (wartość ta najczęściej jest wskazywana dla populacji osób starszych). Nie rozważano poziomu wyszczepialności pacjentów z populacji docelowej pozwalający uzyskać odporność populacyjną, co przy obecnej wyszczepialności (Wnioskodawca podaje odsetek ok. 0,8% pacjentów z populacji docelowej) jest zasadne.

*<https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/vaccination-coverage> [dostęp: 23.05.2019 r.]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione wyniki. Kwestie dotyczące oceny spójności poruszono także w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez: weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny Microsoft Excel); analizę kodu VBA (ang. Visual Basic for Application) użytego w modelu; sprawdzenie poprawności wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości; sprawdzenie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Walidację konwergencji przeprowadzono poprzez zestawienie wyników modelu ekonomicznego z wynikami innych modeli dotyczących tego samego problemu zdrowotnego oraz wskazanie rozbieżności między przedstawionymi modelami w zakresie przyjętych założeń. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono analizę ekonomiczną – Gerlier 2017. W pracy tej oceniano opłacalność stosowania szczepionki QLAIW w porównaniu do szczepionki TIV w populacji zdrowych dzieci w wieku od 2 do 17 roku życia we Francji (założono odsetek wyszczepialności na poziomie 50%). Autorzy publikacji Gerlier 2017 wskazują, iż wykazano korzyści ekonomiczne oraz związane ze zdrowiem publicznym we Francji ze stosowania szczepionki QAIV.

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności oszacowanych w modelu wyników ilości zachorowań na grypę rocznie z danymi publikowanymi przez Państwowy Zakład Higieny oraz porównania kosztów grypy w Polsce obliczonych w modelu z wynikami raportu „Grypa i jej koszty” przygotowanego przez firmę Ernst & Young (EY 2013).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia wskazane w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Fluenz Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIW) w profilaktyce grypy sezonowej u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami analizy klinicznej, która „wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra®, a brakiem szczepienia oraz szczepionkami inaktywowanymi”.

Dane, na podstawie których, oszacowano skuteczność szczepionki QLAIV w modelu zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Cochrane: Jefferson 2018 - odszukanego w ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie dodatkowego szczepienia wśród dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 10,93 tys. PLN/QALY perspektywy płatnika publicznego oraz 23,03 tys. PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie dodatkowego szczepienia wśród dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia z perspektywy społecznej jest tańsze i skuteczniejsze – scenariusz nowy jest scenariuszem dominującym.

Uwagi dot. modelu Wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” oraz w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, QLAIV) w profilaktyce grypy sezonowej u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (wspólnej).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto jednoroczny horyzont czasowy, obejmujący sezony 2019/2020 i 2020/2021.

Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- **scenariusza istniejącego** – stanowi przedłużenie na lata 2019-2020 stanu istniejącego, tj. odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją szczepionki Fluenz Tetra w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że w rozważanej populacji docelowej (dzieci w wieku 24-60 mies.) stosowane będą aktualnie (w sezonie 2018/2019) dostępne inaktywowane szczepionki czterowalentne – VaxigripTetra i Influvac Tetra, nie będą natomiast już obecne szczepionki trójwalentne (w obecnym sezonie epidemicznym 2018/2019 jest jeszcze dostępna szczepionka TIV – Influvac). W związku z brakiem refundacji szczepionek przeciw grypie w populacji pediatrycznej, koszty szczepionek w scenariuszu istniejącym są pokrywane w całości przez świadczeniobiorców.
- **scenariusza nowego** – odpowiada sytuacji, w której szczepionka Fluenz Tetra zostanie umieszczona w wykazie leków refundowanych we wskazaniu profilaktyki grypy sezonowej u osób w wieku 24-60 miesięcy. Założono, że w przypadku dostępności refundowanej szczepionki w tej grupie chorych, pewna grupa osób dotychczas nieszczepiających się, może zdecydować się na szczepienie ze względu na:
 - dotychczas niedostępną dla populacji pediatrycznej częściową refundację szczepionek ze środków budżetowych,
 - planowane akcje edukacyjne dotyczące korzyści ze szczepienia dzieci przeciw grypie sezonowej,
 - bardziej akceptowalne i łatwiejsze stosowanie (w formie aerozolu do nosa) szczepionki QLAIV w porównaniu z dotychczas dostępnymi szczepionkami podawanymi we wstrzyknięciu,
 - wyższą skuteczność szczepionki QLAIV w porównaniu z dotychczas dostępnymi szczepionkami podawanymi we wstrzyknięciu.

Podobnie jak w scenariuszu istniejącym, założono obecność na rynku inaktywowanych szczepionek czterowalentnych – VaxigripTetra i Influvac Tetra,

Udziały w rynku

Prognozę wskaźników wyszczepialności oraz przyszłych udziałów rynkowych QLAIV w scenariuszu istniejącym wyznaczono w oparciu o dane raportowane przez ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy. W wariantcie podstawowym BIA przyjęto wyszczepialność w populacji docelowej dzieci w wieku 24-60 mies. bez przeciwwskazań do zastosowania szczepień na poziomie 0,8%.

Tabela 65. Strategia szczepienia przeciw grypie w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy)

Strategia leczenia	Sezon epidemiczny	
	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021
Udział w liczbie szczepionych		
QLAIV (Fluenz Tetra®)	0	0
QIV (VaxigripTetra™, Influvac Tetra®)	100%	100%
Razem	100%	100%
Odsetek zaszczepionych w populacji docelowej		
QLAIV (Fluenz Tetra®)	0	0
QIV (VaxigripTetra™, Influvac Tetra®)	0,8%	0,8%
Razem	0,8%	0,8%
Liczba zaszczepionych w populacji docelowej		
QLAIV (Fluenz Tetra®)	0	0
QIV (VaxigripTetra™, Influvac Tetra®)	9 184	9 301
Razem	9 184	9 301

Prognozę wskaźników wyszczepialności w scenariuszu nowym oraz przyszłych udziałów rynkowych QLAIV po wprowadzeniu częściowej refundacji produktu Fluenz Tetra przeprowadzono m.in. w oparciu o

Tabela 66. Strategia szczepienia przeciw grypie w scenariuszu nowym (wariant podstawowy)

Strategia leczenia	Sezon epidemiczny	
	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021
Udział w liczbie szczepionych		
QLAIV (Fluenz Tetra®)	■	■
QIV (VaxigripTetra™, Influvac Tetra®)	■	■
Razem	100%	100%
Odsetek zaszczepionych w populacji docelowej		
QLAIV (Fluenz Tetra®)	■	■
QIV (VaxigripTetra™, Influvac Tetra®)	■	■
Razem	■	■

Strategia leczenia	Sezon epidemiczny	
	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021
Liczba zaszczepionych w populacji docelowej		
QLAIV (Fluenz Tetra®)		
QIV (VaxigripTetra™, Influvac Tetra®)		
Razem		

Warianty analizy

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy.

Przeprowadzono warianty minimalny i maksymalny analizy, testując dwa skrajne warianty udziału wnioskowanej interwencji w ogólnej wyszczepialności populacji docelowej (przy zachowaniu ogólnego poziomu wyszczepialności):

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poniższa tabela przedstawia zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 67. Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości

Numer wariantu AW	Parametr	Wariant w analizie podstawowej	Wariant w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie wartości przyjętych w analizie wrażliwości
1	Minimalny wskaźnik wyszczepialności w scenariuszu nowym			
2	Maksymalny wskaźnik wyszczepialności w scenariuszu nowym			Alternatywne oszacowanie przedstawione przez Wnioskodawcę
3	Minimalny odsetek z przeciwwskazaniami do szczepienia			
4	Maksymalny odsetek z przeciwwskazaniami do szczepienia			
5	Minimalny odsetek otrzymujący podwójną dawkę szczepionki		0%	Założenie skrajne (odpowiadające sytuacji, że osoby szczepione były już uprzednio szczepione przeciw grypie sezonowej bądź też nie zgłaszają się na drugą dawkę)
6	Maksymalny odsetek otrzymujący podwójną dawkę szczepionki			

Numer wariantu AW	Parametr	Wariant w analizie podstawowej	Wariant w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie wartości przyjętych w analizie wrażliwości
7	Uwzględnienie ochronnego wpływu szczepień na populację niezaszczepioną	Nie	Tak (wyłącznie w populacji 24-60 mies.)	Zgodnie z wynikami modelowania ekonomicznego
8			Tak (w każdej grupie wiekowej)	Zgodnie z wynikami modelowania ekonomicznego
9	Minimalna skuteczność QLAIV	VE = 78%	VE = 61%	Dolna granica 95%CI dla oszacowania podstawowego z Jefferson 2018
10	Maksymalna skuteczność QLAIV		VE = 88%	Górna granica 95%CI dla oszacowania podstawowego z Jefferson 2018
11	Cena leku Fluenz Tetra® zmniejszona o 5%	Cena zbytu netto: [redacted]	Cena zbytu netto: [redacted]	Założenie arbitralne dotyczące zmienności cen zbytu netto. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w ramach analizy wrażliwości powinno się także testować różne warianty cenowe dla ocenianego leku
12	Cena leku Fluenz Tetra® zwiększona o 5%		Ceny zbytu netto: [redacted]	Założenie arbitralne dotyczące zmienności cen zbytu netto. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w ramach analizy wrażliwości powinno się także testować różne warianty cenowe dla ocenianego leku

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową zdefiniowano jako dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie sezonowej. Oszacowania liczby dzieci w wieku 24-60 mies. Wnioskodawca dokonał na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.

Według oszacowań Wnioskodawcy populacja docelowa dzieci w wieku 24-60 mies., bez przeciwwskazań do szczepienia, wynosi kolejno [redacted]

Strukturę wyszczepialności w wariantach podstawowym oraz w wariantach skrajnych analizy w scenariuszu istniejącym i nowym przedstawiono w rozdziale 6.1.1. AWA „Opis modelu wnioskodawcy”.

Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej Wnioskodawca oszacował liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 68. Liczba chorych stosujących Fluenz Tetra w scenariuszu nowym

Scenariusz	Wariant	Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet (sezon 2019/2020 i 2020/2021)	
		sezon 2019/2020	sezon 2020/2021
Nowy	Minimalny	[redacted]	[redacted]
	Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]
	Maksymalny	[redacted]	[redacted]

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty zakupu szczepionek Fluenz Tetra oraz QIV,
- Koszty leczenia grypy w warunkach POZ,
- Koszty hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją produktu Fluenz Tetra®, cena zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego wynosi [redacted].

Tabela 69. Cena detaliczna oraz koszt dla pacjenta za szczepionkę Fluencz Tetra®

Prezentacja	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta
Fluencz Tetra, szczepionka przeciwko grypie				

W analizowanej populacji docelowej, dostępne na rynku szczepionki inaktywowane (VaxigripTetra i Influvac Tetra) nie są refundowane.

Szczepionka VaxigripTetra znajduje się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, jednakże wskazania refundacyjne obejmują wyłącznie populację osób starszych (powyżej 65. roku życia). Pozostali świadczeniobiorcy mogą nabyć VaxigripTetra za pełną odpłatnością, tj. po cenie detalicznej wynoszącej 45,76 PLN (Obwieszczenie MZ z dn. 27/02/2019).

Szczepionka Influvac Tetra® nie jest objęta refundacją w żadnej grupie wiekowej, w związku z czym jej cena nie jest regulowana sztywnymi marżami urzędowymi. Wnioskodawca przyjął cenę produktu leczniczego Influvac Tetra zgodnie z aktualnymi danymi rynkowymi z indeksu leków serwisu lekinfo24.pl, według którego średnia cena za Influvac Tetra 2018-2019 (opakowanie zawierające jedną dawkę) wynosi 39,00 PLN.

Podsumowując, koszt pojedynczej dawki QIV wynosi, w zależności od perspektywy analizy:

- z perspektywy płatnika publicznego: 0 PLN,
- z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy: 39,00 PLN (Influvac Tetra) / 45,76 PLN (VaxigripTetra).

Poniżej przedstawiono zestawienie parametrów modelu, na podstawie, których Wnioskodawca dokonał oszacowań w ramach analizy wpływu na budżet płatnika refundacji produktu Fluencz Tetra. Szczegółowe oszacowania i metodologię zamieszczono we wcześniejszych rozdziałach AWA oraz w AW.

Tabela 70. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Parametry związane z liczebnością populacji i strukturą wyszczepialności		
Liczba dzieci w wieku 24-60 mies. w Polsce	Sezon 2019/2020: 1 148 010 osób Sezon 2020/2021: 1 162 664 osób	Prognoza na podst. danych GUS
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciwko grypie		
Poziom wyszczepialności ogółem (w populacji dzieci 2-5) w scenariuszu istniejącym	Sezon 2019/2020: 0,8% Sezon 2020/2021: 0,8%	Estymacje rynkowe na bazie danych pochodzących od dystrybutorów oraz dostępnych na stronie www.pzh.gov.pl (Rekomendacje Ekspertów 2016/2017, Rekomendacje OPZG 2017).
Poziom wyszczepialności ogółem (w populacji dzieci 2-5) w scenariuszu nowym		
Podział rynku w scenariuszu istniejącym	QIV – 100%	Zgodnie z aktualną strukturą rynku w Polsce
Podział rynku w scenariuszu nowym	Sezon 2019/2020: Sezon 2020/2021:	
Parametry kosztowe		
Koszty szczepionek (1 dawka)	QLAIV (Fluencz Tetra)	Na podstawie ceny jednostkowej dostarczonej przez Wnioskodawcę,
	QIV (VaxigripTetra, Influvac Tetra)	Na podstawie ceny jednostkowej z aktualnego wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (VaxigripTetra) oraz indeksu leków serwisu lekinfo24.pl (Influvac Tetra)

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Odsetek pacjentów z podwójną dawką szczepionki		
Koszt leczenia objawów grypy (za 1 epizod)	Płatnik publiczny: 0 PLN Świadczenioborca: 22,74 PLN	Na podst. Kuchar 2007, z korektą o CPI (ang. Consumer Price Index)
Koszt jednej hospitalizacji	Płatnik publiczny: 2 435,89 PLN Świadczenioborca: 0 PLN	Zawłocka 2016, Statystyki JGP
Parametry kliniczno-epidemiologiczne związane z oszacowaniem kosztów leczenia grypy		
Wskaźnik zachorowań na grypę / 100 tys. osób (dzieci w wieku 24-60 mies.) u osób nieszczepionych	18 138,2	Na podstawie wyników analizy ekonomicznej (AE Fluencz Tetra 2019)
Wskaźnik hospitalizacji związanych z grypą / 100 tys. osób (dzieci w wieku 24-60 mies.) u osób nieszczepionych	191,9	Na podstawie wyników analizy ekonomicznej (AE Fluencz Tetra 2019)
Skuteczność (VE) szczepionki QLAIV w zapobieganiu zakażenia wirusem grypy	78%	Jefferson 2018; szczegóły zob. AE Fluencz Tetra 2019
Skuteczność (VE) szczepionki QIV w zapobieganiu zakażenia wirusem grypy	56%	na podst. Belongia 2016; szczegóły zob. AE Fluencz Tetra 2019

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Szacowana liczebność populacji dzieci i młodzieży (2-17 lat) bez przeciwwskazań do szczepienia wynosi [redacted] osób wg stanu w 2018 roku.	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Wnioskowana technologia medyczna nie jest obecnie stosowana w Polsce w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych. Liczba pacjentów stosujących lek Fluencz Tetra wynosi 0.	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy. Wariant podstawowy. Sezon 2019/2020

Kategorie kosztów	Sezon 2019/2020 [PLN]					
	Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)			Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczenioborców (NFZ+P)		
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
RAZEM:	[redacted]	5 074 049	[redacted]	[redacted]	10 096 108	[redacted]
QLAIV (Fluencz Tetra)	[redacted]	0	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]
QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra)	[redacted]	0	[redacted]	[redacted]	544 910	[redacted]
Leczenie objawów i powikłań grypy	[redacted]	5 074 049	[redacted]	[redacted]	9 551 198	[redacted]

Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy. Wariant podstawowy. Sezon 2020/2021

Kategorie kosztów	Sezon 2020/2021 [PLN]					
	Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)			Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczenioborców (NFZ+P)		
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
RAZEM:	[redacted]	5 138 815	[redacted]	[redacted]	10 146 137	[redacted]
QLAIV (Fluencz Tetra)	[redacted]	0	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]

Kategorie kosztów	Sezon 2020/2021 [PLN]					
	Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)			Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (NFZ+P)		
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra)	■	0	■	■	473 027 zł	■
Leczenie objawów i powikłań grypy	■	5 138 815	■	■	9 673 110 zł	■

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Fluenz Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą w wariantcie podstawowym kolejno ■ (sezon 2019/2020) i ■ (sezon 2020/2021).

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Fluenz Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców wyniosą w wariantcie podstawowym kolejno ■ (sezon 2019/2020) i ■ (sezon 2020/2021).

Tabela 74. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy. Wariant minimalny. Sezon 2019/2020

Kategorie kosztów	Sezon 2019/2020 [PLN]					
	Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)			Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (NFZ+P)		
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
RAZEM:	■	5 074 049	■	■	10 096 108	■
QLAIV (Fluenz Tetra)	■	0	■	■	0	■
QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra)	■	0	■	■	544 910	■
Leczenie objawów i powikłań grypy	■	5 074 049	■	■	9 551 198	■

Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy. Wariant minimalny. Sezon 2020/2021

Kategorie kosztów	Sezon 2020/2021 [PLN]					
	Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)			Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (NFZ+P)		
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
RAZEM:	■	5 138 815	■	■	10 146 137	■
QLAIV (Fluenz Tetra)	■	0	■	■	0	■
QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra)	■	0	■	■	473 027	■
Leczenie objawów i powikłań grypy	■	5 138 815 zł	■	■	9 673 110	■

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Fluenz Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą w wariantcie minimalnym kolejno ■ (sezon 2019/2020) i ■ (sezon 2020/2021).

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Fluenz Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców wyniosą w wariantcie minimalnym kolejno ■ (sezon 2019/2020) i ■ (sezon 2020/2021).

Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy. Wariant maksymalny. Sezon 2019/2020

Kategorie kosztów	Sezon 2019/2020 [PLN]					
	Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)			Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (NFZ+P)		
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
RAZEM:		5 074 049			10 096 108	
QLAIV (Fluenz Tetra)		0			0	
QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra)		0			544 910	
Leczenie objawów i powikłań grypy		5 074 049			9 551 198	

Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy. Wariant maksymalny. Sezon 2020/2021

Kategorie kosztów	Sezon 2020/2021 [PLN]					
	Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)			Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (NFZ+P)		
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
RAZEM:		5 138 815 zł			10 146 137	
QLAIV (Fluenz Tetra)		0			0	
QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra)		0			473 027	
Leczenie objawów i powikłań grypy		5 138 81			9 673 110	

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Fluenz Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą w wariantcie maksymalnym kolejno [redacted] (sezon 2019/2020) i [redacted] (sezon 2020/2021).

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Fluenz Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców wyniosą w wariantcie maksymalnym kolejno [redacted] (sezon 2019/2020) i [redacted] (sezon 2020/2021).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 78. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przyjął liczbę zaszczepionych produktem Fluenz Tetra, uwzględniając założenia dot. wyszczepialności populacji docelowej i udziały QLAIV i QIV, kolejno [redacted] (sezon 2019/2020) i [redacted] (sezon 2020/2021) osób w ramach wykazu leków refundowanych – scenariusz podstawowy. Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej posługując się danymi GUS (stan w dniu 30 czerwca 2018 r.) oraz [redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<p>[REDAKOWANE]</p> <p>Wg opinii prof. med. Lidii B. Brydak odsetek dzieci objętych refundacją to minimum 48% populacji dzieci od 2 do 5 r.ż. Według danych GUS za 2017 rok dzieci w wieku od 2 do 5 r.ż. jest 1 507 380. Jeżeli przyjmie się, że jest ok. 5% dzieci, które nie mogą się szczepić, to powinno się zaszczepić 648 173 dzieci.</p> <p>Wg opinii dr. med. Krzysztofa Skórczewskiego liczba dzieci w Polsce w wieku od 2 do 5 r.ż wg danych GUS to 3,95% w stosunku do całkowitej ludności kraju.</p> <p>Wg opinii dr n. med. Iwony Paradowskiej-Stankiewicz odsetek chorych dzieci „które mogłyby skorzystać” z wnioskowanej technologii to 10-15%, a w kolejnych latach 20-30%.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją szczepionki Fluenz Tetra® w horyzoncie pierwszych dwóch jednorocznych sezonów grypowych, tj. 2019/2020 i 2020/2021.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizowanej populacji docelowej, dostępne na rynku szczepionki inaktywowane (VaxigripTetra i Influvac Tetra) nie są refundowane. Szczepionka VaxigripTetra znajduje się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, jednakże wskazania refundacyjne obejmują wyłącznie populację osób starszych (powyżej 65. roku życia). Pozostali świadczeniobiorcy mogą nabyć VaxigripTetra za pełną odpłatnością, tj. po cenie detalicznej. Wnioskodawca przyjął cenę VaxigripTetra na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 27/02/2019. Szczepionka Influvac Tetra nie jest objęta refundacją w żadnej grupie wiekowej, w związku z czym jej cena nie jest regulowana sztywnymi marżami urzędowymi. Wnioskodawca przyjął cenę produktu leczniczego Influvac Tetra zgodnie z aktualnymi danymi rynkowymi z indeksu leków serwisu lekinfo24.pl.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[REDAKOWANE]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Jako komparatory dla QLAIV w polskich warunkach przyjęto brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych) oraz czterowalentne szczepionki inaktywowane (QIV, nieobjęte refundacją w populacji docelowej, komparator dodatkowy).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	[REDAKOWANE]
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- Prognoza wyszczepialności

„Prognoza poziomu wyszczepialności na podstawie danych historycznych (scenariusz istniejący) oraz opinii ekspertów (scenariusz nowy) jest obarczona niepewnością, gdyż w praktyce odsetek wyszczepialności będzie zależny od wielu, również lokalnych czynników, takich jak przyszły zakres realizacji innych form finansowania szczepień (np. samorządowe programy szczepień), ewentualne decyzje refundacyjne odnośnie finansowania innych szczepień ze środków publicznych, nasilenie epidemii grypy w danym sezonie, wpływ akcji pro- i antyszczepionkowych itp.”

- Ochronny wpływ szczepień na populację nieuodpornioną

„W analizie podstawowej uwzględniano efekty zdrowotne (i związane z nimi oszczędności w kosztach leczenia grypy i jej powikłań) uzyskiwane wyłącznie u osób zaszczepionych, tj. pominięto ochronny wpływ zaszczepień na osoby nieuodpornione (nieszczepione), w tym również osoby z innych grup wiekowych (w szczególności ograniczenie ryzyka przenoszenia grypy przez dzieci na osoby starsze, np. przez wnuków na dziadków). Podejście to należy uznać za konserwatywne, gdyż nie uwzględnia wszystkich korzyści płynących z zaszczepienia, jednak precyzyjne oszacowanie oszczędności wynikających z ochronnego wpływu szczepień na całą populację wymagałoby zaawansowanego modelowania procesu rozprzestrzeniania się epidemii, opartego na sieci kontaktów interpersonalnych. Dynamiczny model epidemii grypy uwzględniono w analizie ekonomicznej (AE Fluenz Tetra® 2019), jednak wyniki modelowania trudno precyzyjnie odnieść do horyzontu analizy BIA ze względu na różnice w modelowaniu oraz założeń związanych z wyszczepialnością (model ekonomiczny uwzględnia średnią sezonową wyszczepialność, podczas gdy model BIA zakłada wzrost wyszczepialności w drugim roku). W związku z powyższym, oszczędności uzyskiwane w wyniku ochronnego wpływu zaszczepień na osoby nieuodpornione rozważano wyłącznie w ramach analizy wrażliwości, wyznaczając z modelu ekonomicznego średnią liczbę unikniętych zachorowań i hospitalizacji na jednego zaszczepionego QLAIV i przeliczając te oszczędności zgodnie z liczbą zaszczepionych w poszczególnych sezonach horyzontu BIA. Podejście to, choć oparte na pewnych uproszczeniach, pozwala jednak na szacunkową ocenę potencjalnych pełnych korzyści wynikających z wprowadzenia QLAIV i związanego z nim wzrostu wyszczepialności. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń można oczekiwać, że oszczędności uwzględniające ochronny wpływ szczepień na całą populację (w tym nieuszczepionych) mogą być kilkukrotnie wyższe od oszacowanych w analizie podstawowej”.

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie sezonowej.

Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, jest węższa od populacji, w której lek został zarejestrowany, tj. dzieci i młodzież w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat.

Struktura i liczebność populacji

Wnioskodawca przyjął liczbę zaszczepionych produktem Fluenz Tetra, uwzględniając założenia dot. wyszczepialności populacji docelowej i udziału QLAIV i QIV, kolejno [redacted] (sezon 2019/2020) i [redacted] (sezon 2020/2021) osób w ramach wykazu leków refundowanych – wariant podstawowy. Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej posiłkując się danymi GUS (stan w dniu 30 czerwca 2018 r.) [redacted].

Wnioskodawca wykorzystał liczne założenia i źródła przytoczone w opracowaniu własnym – szczegółowe informacje zawarto w rozdz. 7. analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.

Według Wnioskodawcy ze względu na niską wyszczepialność dzieci w Polsce, spodziewany poziom zaszczepień w scenariuszu nowym będzie umiarkowany – zgodnie z opinią ekspertów w analizie podstawowej przyjęto wzrost odsetka zaszczepień z poziomu [redacted]. Według opinii ekspertów odsetek chorych dzieci „które mogłyby skorzystać” z wnioskowanej technologii to 10% – 48% populacji dzieci w wieku od 2 do 5 r.ż.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednio: koszty zakupu szczepionek Fluencz Tetra oraz QIV; koszty leczenia grypy w warunkach POZ; koszty hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

W analizowanej populacji docelowej, dostępne na rynku szczepionki inaktywowane (VaxigripTetra i Influvac Tetra) nie są refundowane.

Szczepionka VaxigripTetra znajduje się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, jednakże wskazania refundacyjne obejmują wyłącznie populację osób starszych (powyżej 65. roku życia). Pozostali świadczeniobiorcy mogą nabyć VaxigripTetra za pełną odpłatnością, tj. po cenie detalicznej. Wnioskodawca przyjął cenę VaxigripTetra na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 27/02/2019.

Szczepionka Influvac Tetra nie jest objęta refundacją w żadnej grupie wiekowej, w związku z czym jej cena nie jest regulowana sztywnymi marżami urzędowymi. Wnioskodawca przyjął cenę produktu leczniczego Influvac Tetra zgodnie z aktualnymi danymi rynkowymi z indeksu leków serwisu lekinfo24.pl.

Były one aktualne na dzień złożenia wniosku.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Tabela 79. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy. Perspektywa płatnika publicznego [PLN]

Wariant analizy wrażliwości			I rok			II rok		
			Sc. nowy	Sc. istniejący	Różnica	Sc. nowy	Sc. istniejący	Różnica
0.	Wariant podstawowy analizy	RAZEM:		5 074 049			5 138 815	
		FluenczTetra		0			0	
I.	Minimalna wyszczepialność	RAZEM:		5 074 049			5 138 815	
		FluenczTetra		0			0	
II.	Maksymalna wyszczepialność	RAZEM:		5 074 049			5 138 815	
		FluenczTetra		0			0	
III.	Minimalny odsetek z przeciwwskazaniami do szczepienia	RAZEM:		5 341 105			5 409 279	
		FluenczTetra		0			0	
IV.	Maksymalny odsetek z przeciwwskazaniami do szczepienia	RAZEM:		4 806 994			4 868 351	
		FluenczTetra		0			0	
V.	Minimalny odsetek otrzymujący drugą dawkę	RAZEM:		5 074 049			5 138 815	
		FluenczTetra		0			0	
VI.	Maksymalny odsetek otrzymujący drugą dawkę	RAZEM:		5 074 049			5 138 815	
		FluenczTetra		0			0	
VII.	Uwzględnienie oszczędności u niezaszczepionych (2-4 lat)	RAZEM:		5 074 049			5 138 815	
		FluenczTetra		0			0	
VIII.	Uwzględnienie oszczędności u niezaszczepionych (cała populacja)	RAZEM:		5 074 049			5 138 815	
		FluenczTetra		0			0	
IX.	Minimalna skuteczność QLAIV	RAZEM:		5 074 049			5 138 815	
		FluenczTetra		0			0	
X.	Maksymalna skuteczność QLAIV	RAZEM:		5 074 049			5 138 815	
		FluenczTetra		0			0	

Wariant analizy wrażliwości			I rok			II rok		
			Sc. nowy	Sc. istniejący	Różnica	Sc. nowy	Sc. istniejący	Różnica
XI.	Cena FluenzTetra zmniejszona o 5%	RAZEM:		5 074 049			5 138 815	
		FluenzTetra		0			0	
XII.	Cena FluenzTetra zwiększona o 5%	RAZEM:		5 074 049			5 138 815	
		FluenzTetra		0			0	

Analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność wniosków z analizy podstawowej: w każdym roku refundacji należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika publicznego. Inkrementalne wyniki scenariusza nowego względem istniejącego wahają się od [] w pierwszym roku oraz od [] w drugim roku.

Tabela 80. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy. Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców [PLN]

Wariant analizy wrażliwości:			I rok			II rok		
			Sc. nowy	Sc. istniejący	Różnica	Sc. nowy	Sc. istniejący	Różnica
0.	Wariant podstawowy analizy	RAZEM:		10 096 108			10 146 137	
		FluenzTetra		0			0	
I.	Minimalna wyszczepialność	RAZEM:		10 096 108			10 146 137	
		FluenzTetra		0			0	
II.	Maksymalna wyszczepialność	RAZEM:		10 096 108			10 146 137	
		FluenzTetra		0			0	
III.	Minimalny odsetek z przeciwwskazaniami do szczepienia	RAZEM:		10 627 482			10 680 145	
		FluenzTetra		0 zł			0	
IV.	Maksymalny odsetek z przeciwwskazaniami do szczepienia	RAZEM:		9 564 733			9 612 130	
		FluenzTetra		0			0	
V.	Minimalny odsetek otrzymujący drugą dawkę	RAZEM:		9 940 419			10 067 299	
		FluenzTetra		0			0	
VI.	Maksymalny odsetek otrzymujący drugą dawkę	RAZEM:		10 329 640			10 264 394	
		FluenzTetra		0			0	
VII.	Uwzględnienie oszczędności u niezaszczepionych (2-4 lat)	RAZEM:		10 096 108			10 146 137	
		FluenzTetra		0			0	
VIII.	Uwzględnienie oszczędności u niezaszczepionych (cała populacja)	RAZEM:		10 096 108			10 146 137	
		FluenzTetra		0			0	
IX.	Minimalna skuteczność QLAIV	RAZEM:		10 096 108			10 146 137	
		FluenzTetra		0			0	
X.	Maksymalna skuteczność QLAIV	RAZEM:		10 096 108			10 146 137	
		FluenzTetra		0			0	
XI.	Cena FluenzTetra zmniejszona o 5%	RAZEM:		10 096 108			10 146 137	
		FluenzTetra		0			0	
XII.	Cena FluenzTetra zwiększona o 5%	RAZEM:		10 096 108			10 146 137	
		FluenzTetra		0			0	

Analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność wniosków z analizy podstawowej: w każdym roku refundacji należy oczekiwać umiarkowanego wzrostu nakładów płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Inkrementalne

wyniki scenariusza nowego względem istniejącego wahają się od [redacted] w pierwszym roku oraz od [redacted] w drugim roku.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie sezonowej.

Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, jest węższa od populacji, w której lek został zarejestrowany, tj. dzieci i młodzież w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Fluenz Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą w wariancie podstawowym kolejno [redacted] (sezon 2019/2020) i [redacted] (sezon 2020/2021).

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Fluenz Tetra® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców wyniosą w wariancie podstawowym kolejno [redacted] (sezon 2019/2020) i [redacted] (sezon 2020/2021).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę



Tabela 81. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu MabThera

Scenariusz	Liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	Łączne wydatki płatnika [PLN]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]



W tabeli poniżej przedstawiono prognozowane dodatkowe wydatki płatnika wynikające z refundacji szczepionki Fluenz Tetra oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanych mechanizmów racjonalizacyjnych.

Tabela 82. Bilans wydatków płatnika

Rok refundacji	Przyrost wydatków [PLN]	Oszczędności [PLN]	Bilans wydatków [PLN]
1. rok (sezon 2019/2020)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2. rok (sezon 2020/2021)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o umieszczeniu szczepionki Fluenz Tetra® w wykazie leków refundowanych, [redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Fluenz Tetra (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.04.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Fluenz Tetra, Flumist Quadrivalent, Influenza Vaccine Live, Live attenuated influenza vaccine i QLAIV.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną. W odszukanej rekomendacji (HAS 2015) zwraca się głównie uwagę na istotną rzeczywistą korzyść (ang. actual benefit) ze stosowania szczepionki Fluenz Tetra. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 83. Rekomendacje refundacyjne dla Fluenz Tetra

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2015	<p>HAS rekomenduje włączenie szczepionki Fluenz Tetra do listy leków refundowanych dostępnych w aptekach i na użytek szpitali u pacjentów od 2 r.ż. do skończenia 17 r.ż. zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi.</p> <p>Komitet uważa, że rzeczywista korzyść (ang. actual benefit) ze stosowania szczepionki Fluenz Tetra jest istotna. Fluenz Tetra nie przynosi klinicznej wartości dodanej (poziom V wg. ASMR) w strategii zapobiegania grypie w populacji zalecanej przez Francuską Najwyższą Radę ds. Zdrowia Publicznego (ang. French High Council for Public Health).</p> <p><u>Wybrane ograniczenia:</u></p> <p>Znaczenie kliniczne pomiaru poziomu przeciwciał w surowicy jest wątpliwe, biorąc pod uwagę, że jest to żywa szczepionka, która indukuje przede wszystkim miejscową odpowiedź poprzez wytwarzanie przeciwciał IgA w błonie śluzowej górnych dróg oddechowych. Obecnie nie ma wystandaryzowanej, zwalidowanej metody, która pozwala na wyizolowanie i oznaczenie ilościowe poziomu przeciwciał IgA. Interpretacja kliniczna wyników tego punktu końcowego jest zatem problematyczna, zwłaszcza że nie ustalono korelacji ochrony przed grypą w oparciu o miano przeciwciał w surowicy dla podawanych donosowo żywych szczepionek.</p> <p>Bezpieczeństwo nie zostało ocenione w populacjach pediatrycznych z grup ryzyka, takich jak: chorzy na astmę i osoby z osłabioną odpornością.</p>

HAS - Haute Autorité de Santé

W ramach wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Fluenz Tetra odszukano dokument NICE z 2018 r. dotyczący sposobów zwiększania wyszczepialności przeciw grypie wśród osób spełniających kryteria kwalifikacji do bezpłatnego szczepienia.

W dokumencie wskazano, iż należy wytłumaczyć rodzicom lub opiekunom, iż szczepionka w postaci donosowej (nie we wstrzyknięciu) jest zalecana dla kwalifikujących się dzieci w wieku od 2 lat. Należy wyjaśnić, że zastrzyk będzie oferowany zamiast aerozolu do nosa tylko wtedy, gdy:

- dziecko jest w grupie ryzyka
- dziecku nie można podać szczepionki w postaci aerozolu donosowego z powodów medycznych (na przykład, jeśli jest przeciwwskazane, ponieważ on lub członek jego rodziny znajduje się w stanie znacznie obniżonej odporności lub z powodu przekonań religijnych).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 84. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bulgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 20.05.2019 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Fluenz Tetra.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Fluenz Tetra

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.03.2019, znak PLR.4600.153.2019.1.RB (data wpływu do AOTMiT 18.03.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fluencz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawiesina 0,2 ml, 1 aplikator 0,2 ml, kod EAN: 05000456054294;

Problem zdrowotny

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 2017].

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 podejzeniach 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).

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. 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).

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. Analizując dane dotyczące liczby zgonów spowodowanych zachorowaniem na grypę 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*). Grypa jest chorobą, której występowanie można skutecznie ograniczyć poprzez wdrożenie odpowiedniej profilaktyki, na którą składają się:

- stosowanie szczepień ochronnych,
- izolowanie pacjentów chorych na grypę 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. Dostępne są szczepionki trójwalentne, zawierające dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B [Makowiec-Dyrda 2016] oraz szczepionki czterowalentne, które zawierają dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wybrał: szczepionki trójwalentne żywe atenuowane (TLAIV), brak szczepienia/placebo i szczepionki inaktywowane – QIV lub TIV. Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Jako komparatory dla QLAIV w polskich warunkach należy przyjąć brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych) oraz czterowalentne szczepionki inaktywowane (QIV, stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, nieobjęte refundacją we wnioskowanej populacji, komparator dodatkowy).

Według dr med. K. Skórczewskiego do aktualnie stosowanych technologii medycznych należą: VaxigripTetra, Influvac Tetra, Influvac.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badania z randomizacją – QLAIV vs TLAIV

Odnaleziono jedno badanie RCT porównujące QLAIV z TLAIV – *Block 2012*. Głównym punktem końcowym w badaniu była ocena stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TLAIV do średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu QLAIV. Wykazano główny cel badania – nie mniejszą skuteczność szczepionek QLAIV w stosunku do TLAIV, gdyż w każdym porównaniu górna granica 95% przedziału ufności była niższa niż 1,5, co było warunkiem nie mniejszej skuteczności. Wartości GMTR dla porównania TLAIV vs QLAIV wyniosły 1,07 (95% CI: 0,98; 1,16) dla antygeny H1N1, 1,04 (95% CI: 0,94; 1,14) dla antygeny H3N2, 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37) dla antygeny B Yamagata, oraz 1,05 (95% CI: 0,93; 1,18) dla antygeny B Victoria. Podobne wyniki odnotowano gdy rozpatrywano stosunek GMFR jako miarę efektywności szczepienia – również w tym przypadku żaden z przedziałów ufności nie przekroczył górnej granicy 1,5, a wyniki wyniosły odpowiednio (H1N1, H3N2, B Yamagata, B Victoria) dla poszczególnych antygenów 1,07 (95% CI: 1,01; 1,13), 0,99 (95% CI: 0,94; 1,03), 1,13 (95% CI: 1,01; 1,27) oraz 0,99 (95% CI: 0,87; 1,09). Wyniki w podgrupie osób wyjściowo seronegatywnych były zbliżone, choć jak zaznaczają autorzy, przedziały ufności dla tej podgrupy były szersze z uwagi na małą liczebność tej podgrupy, a badanie nie zostało zaprojektowane by wykazać zakładany efekt w tej podgrupie. W porównaniu stosunku GMT po szczepieniu TLAIV oraz QLAIV, istotne statystycznie wyniki odnotowano dla szczepu B Yamagata: 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37) wśród wszystkich pacjentów oraz 1,32 (95% CI: 1,11; 1,56) wśród pacjentów wyjściowo seronegatywnych. Wśród tych pacjentów, istotne wyniki odnotowano również dla szczepu A/H1N1: 1,16 (95% CI: 1,08; 1,24). Istotne wyniki dla szczepów A/H1N1 oraz B Yamagata odnotowano również w ocenie stosunku GMFR, zarówno dla wszystkich pacjentów, jak i osób wyjściowo seronegatywnych.

Wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, w porównaniu szczepionki QLAIV ze szczepionkami trójwalentnymi, obserwowano podobne odsetki serokonwersji w zakresie zgodnych szczepów wirusa. Wyniosły one 6-8% w przypadku antygeny H1N1, oraz 4% dla antygeny H3N2. W przypadku antygenów typu B, obserwowano wysoką serokonwersję, porównywalną dla zgodnych z ocenianym antygenem szczepionek – odsetek serokonwersji wyniósł około 44% dla oceny antygeny B Yamagata, oraz około 39% w przypadku oceny antygeny B Victoria. Szczepionki trójwalentne nie dopasowane do analizowanego szczepu wirusa charakteryzowały się dużo niższą efektywnością – odsetek serokonwersji wobec szczepu B Victoria u pacjentów otrzymujących szczepionkę ze szczepem B Yamagata wyniósł 17,2%, natomiast serokonwersja względem szczepu B Yamagata po podaniu szczepionki ze szczepem B Victoria wyniosła zaledwie 14%. Odsetki osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne istotne różnice odnotowano dla miana przeciwciał przeciwko antygenowi B Yamagata – odsetek osób z mianem przynajmniej 32 był niższy wśród pacjentów szczepionych QLAIV w porównaniu do tych szczepionych TLAIV, 76% vs 82%, różnica -6% (95% CI: -9,2; -0,6).

Badania z randomizacją – TLAIV vs PBO

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

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

- sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane:
 - populacja PP: VE = 74% (95% CI: 0,64%; 0,80%), IS;
 - populacja ITT: VE = 79% (95% CI: 66%; 87%), IS;
 - AW1: VE = 81% (95% CI: 65%; 90%), IS;
 - AW2: VE = 84% (95% CI: 68%; 92%), IS.
- sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie:
 - populacja PP: VE = 71% (95% CI: 56%; 81%), IS;
 - populacja ITT: VE = 77% (95% CI: 61%; 86%), IS.

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

- sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane:
 - populacja PP: VE = 86% (95% CI: 80%; 90%), IS;
 - populacja PP, AW3: VE = 86% (95% CI: 79%; 90%), IS;
 - populacja ITT: VE = 86% (95% CI: 80%; 91%), IS;
 - populacja ITT, AW4: VE = 82% (95% CI: 65%; 91%), IS;
 - powyższych wyników nie zmieniło także uwzględnienie z próby Bracco 2009 dzieci w wieku 24-48 mies. – skuteczność wyliczona na podstawie wszystkich 4 dodatkowych metaanaliz wrażliwości była znamienna i wyniosła 83%;
- sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie:
 - populacja PP: 70% (95% CI: 35%; 86%), IS;
 - populacja PP, AW3: 70% (95% CI: 34%; 86%), IS;
 - populacja ITT: VE = 75% (95% CI: 52%; 87%), IS;
 - populacja ITT, AW4: VE = 75% (95% CI: 50%; 87%)

W 1 sezonie grypowym odnotowano istotne, zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego ogółem u dzieci szczepionych w porównaniu do pacjentów, którzy nie zostali zaszczepieni, VE = 20,9% (95% CI: 1,7%; 36,4%); w drugim sezonie grypowym wyniki nie były już znamienne statystycznie (Bracco 2009).

TLAIV vs TIV – badania z randomizacją

W przypadku wszystkich szczepów dopasowanych zarówno w populacji PP, jak i ITT odnotowano istotnie większą skuteczność TLAIV wobec TIV pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie – dla obu populacji VE = 47% (95% CI: 30%; 60%), IS. Rezultaty te potwierdziła również analiza wrażliwości z wykorzystaniem danych dotyczących podgrup wiekowych 24-35 miesięcy oraz 36-59 miesięcy z badania Belshe 2007 oraz dla tego badania w podgrupie wiekowej 24-59 miesięcy (publikacja Belshe 2008), gdzie odpowiednio skuteczność TLAIV względem TIV wyniosła VE = 45% (95% CI: 19%; 63%), IS, VE = 58% (95% CI: 38%; 72%), IS i VE = 53% (95% CI: 34%; 66%), IS.

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

Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

Metaanaliza danych z obu badań (biorąc pod uwagę szczepy dopasowane), wykazała brak istotnych różnic między szczepieniem TLAIV a TIV w ocenie zmniejszania ryzyka występowania pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 24% (95% CI: -66%; 65%). Z kolei analiza bez względu na dopasowanie szczepów z badania Belshe 2007 wskazuje na istotne, ponad 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 50,6% (95% CI: 21,5%; 69,5%), $p = 0,004$. Ponadto w publikacji Block 2011 wykazano, że skuteczność szczepionki (na podstawie danych z badań Ashkenazi 2006 i Belshe 2007) wyrażona jako zmniejszenie ryzyka występowania AOM związanego z grypą wyniosła wśród dzieci w wieku 24-83 miesiące 61,7% (95% CI: 20,9%; 82,7%) (analiza bez względu na dopasowanie szczepów). Nieco mniejsza była uwzględniając całą populację tych badań – VE = 54,0% (95% CI: 27,0%; 71,7%). Na podstawie danych

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

Analiza bezpieczeństwa

Badania z randomizacją – QLAIV vs TLAIV

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

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

Badania z randomizacją – TLAIV vs PBO

Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
 - wykazano istotnie statystycznie zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia kataru w grupie TLAIV vs PBO, RR = 1,12 (95% CI: 1,06; 1,18), NNH = 14 (95% CI: 10; 27), p < 0,0001 (metaanalizę wykonano z zastosowaniem modelu random, p = 0,0087 na podstawie danych z prób Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006 i Vesikari 2006a);
 - podanie szczepionki TLAIV vs PBO wiązało się ze znamienym zwiększeniem ryzyka wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, o 16%, RR = 1,16 (95% CI: 1,07; 1,26), NNH = 33 (95% CI: 22; 72), p = 0,0004 (metaanaliza przeprowadzona modelem fixed, p = 0,2905 na podstawie danych z prób Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007 i Vesikari 2006);
 - w grupie TLAIV w porównaniu do grupy PBO istotnie statystycznie częściej odnotowywano obniżenie apetytu, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,17), NNH = 44 (95% CI: 24; 299), p = 0,0236 (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu fixed, p = 0,1351, dane z prób Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007 i Vesikari 2006);
 - kaszel występował istotnie rzadziej u pacjentów z grupy TLAIV vs PBO, RR = 0,92 (95% CI: 0,88; 0,96), NNT = 25 (95% CI: 7; 52), p = 0,0002 (metaanaliza wykonana modelem fixed, p = 0,2064, dane z prób Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006 i Vesikari 2006a);
- pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki: w grupie TLAIV vs PBO istotnie częściej występował katar, RR = 1,05 (95% CI: 1,01; 1,09), NNH = 34 (95% CI: 20; 117), p = 0,0061 (metaanaliza na podstawie danych z badań Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006; model fixed, p = 0,7302);
- drugi sezon: odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

TLAIV vs TIV – badania z randomizacją

Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz

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

Badania bez randomizacji oceniające bezpieczeństwo QLAIV

Populacja dzieci w wieku zgodnym z założeniami

Ogółem, odnalezione badania bez randomizacji wskazywały na porównywalny profil bezpieczeństwa żywych, atenuowanych szczepionek oraz szczepionek inaktywowanych w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Baxter 2017), w tym gorączki według różnych definicji (Stockwell 2017). W przypadku badania Baxter 2017, wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych

po szczepieniu QLAIV w porównaniu do szczepienia IIV, HR = 0,69 (95% CI: 0,51; 0,93) oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia świstów oddechowych, HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,92). Wykazano jednak równocześnie, że ryzyko wystąpienia świstów oddechowych było istotnie wyższe w porównaniu z osobami nieszczepionymi, HR = 1,50 (95% CI: 1,03; 2,20). Ogółem, najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w analizowanych badaniach był zator nosa/ciekący nos, kaszel, katar, a także zakażenia dolnych dróg oddechowych czy świsty od-dechowe. Zdarzenia miały jednak w większości przypadków łagodny charakter i nie stwierdzono przypadków poważnych (ang. serious) zdarzeń niepożądanych, czy przypadków zgonu po podaniu szczepionki.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Fluenz Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIV) w profilaktyce grypy sezonowej u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami analizy klinicznej, która „wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra®, a brakiem szczepienia oraz szczepionkami inaktywowanymi”.

Dane, na podstawie których, oszacowano skuteczność szczepionki QLAIV w modelu zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Cochrane: Jefferson 2018 - odszukanego w ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie dodatkowego szczepienia wśród dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 10,93 tys. PLN/QALY perspektywy płatnika publicznego oraz 23,03 tys. PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie dodatkowego szczepienia wśród dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia z perspektywy społecznej jest tańsze i skuteczniejsze – scenariusz nowy jest scenariuszem dominującym.

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla preparatu Fluenz Tetra w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wyznaczona przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

Uwagi dot. modelu Wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” oraz w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie sezonowej.

Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, jest węższa od populacji, w której lek został zarejestrowany, tj. dzieci i młodzież w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Fluenz Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą w wariantach podstawowym kolejno [redacted] (sezon 2019/2020) i [redacted] (sezon 2020/2021).

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Fluenz Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców wyniosą w wariantach podstawowym kolejno [redacted] (sezon 2019/2020) i [redacted] (sezon 2020/2021).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

² 139 953 PLN / QALY

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną. W odszukanej rekomendacji (HAS 2015) zwraca się głównie uwagę na istotną rzeczywistą korzyść (ang. actual benefit) ze stosowania szczepionki Fluenz Tetra.

W ramach wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Fluenz Tetra odszukano dokument NICE z 2018 r. dotyczący sposobów zwiększania wyszczepialności przeciw grypie wśród osób spełniających kryteria kwalifikacji do bezpłatnego szczepienia.

W dokumencie wskazano, iż należy wytłumaczyć rodzicom lub opiekunom, iż szczepionka w postaci donosowej (nie we wstrzyknięciu) jest zalecana dla kwalifikujących się dzieci w wieku od 2 lat. Należy wyjaśnić, że zastrzyk będzie oferowany zamiast aerozolu do nosa tylko wtedy, gdy:

- dziecko jest w grupie ryzyka
- dziecku nie można podać szczepionki w postaci aerozolu donosowego z powodów medycznych (na przykład, jeśli jest przeciwwskazane, ponieważ on lub członek jego rodziny znajduje się w stanie znacznie obniżonej odporności lub z powodu przekonań religijnych).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 85. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust.1 pkt 1. Rozporządzenia). Wątpliwość budzi przyjęcie techniki analitycznej, tj. analizy użyteczności kosztów dla porównania żywej czterowalentnej atenuowanej szczepionki przeciw grypie (QLAIV) z placebo/brakiem szczepienia.</p> <p>W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących QLAIV z placebo/brakiem szczepienia. Ponadto Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego dla ww. porównania oraz nie analizował efektywności szczepionki QLAIV na podstawie badania Block 2012 (QLAIV vs TLAIV).</p> <p>Wnioskodawca założył, że „szczepionka QLAIV jest co najmniej tak samo skuteczna jak trójwalentne szczepionki LAIV, co wynika z obecności dodatkowego szczepu wirusa typu B w stosunku do szczepionki trójwalentnej, założenie skuteczności szczepionki Fluenz Tetra® na poziomie skuteczności starszych szczepionek trójwalentnych można traktować jako podejście konserwatywne.”</p> <p>Przy braku bezpośrednich/pośrednich dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania QLAIV w porównaniu do placebo/braku szczepienia stwierdzenie „Analiza kliniczna (AKL Fluenz Tetra® 2019) wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra®, a brakiem szczepienia (...)” jest wątpliwe.</p>	?	<p>Patrz komentarz AOTMiT zawarty w rozdziale 3.6. "Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę"</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna:

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV).

Według AOTMiT biorąc pod uwagę aktualne wytyczne oraz standardy postępowania zasadnym byłoby dokonanie porównania pośredniego porównującego QLAIV z QIV.

Analiza ekonomiczna:

Wyniki skuteczności uwzględnione w modelu na podstawie których, oszacowano skuteczność szczepionki QLAIV zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Cochrane: Jefferson 2018 - odszukanego w ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy. Dane na temat bezpieczeństwa nie zostały uwzględnione w modelu. Uwagi dot. modelu Wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” oraz w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bandell 2015** Bandell AR, Simoes EA. Live attenuated influenza vaccine tetravalent: a clinical review. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(7):963-973.
- Basha 2011** Basha S, Hazenfeld S, Brady RC, Subbramanian RA. Comparison of antibody and T-cell responses elicited by licensed inactivated- and live-attenuated influenza vaccines against H3N2 hemagglutinin. *Hum Immunol*. 2011;72:463-469
- Baxter 2017** Baxter R, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Caspard H, Ambrose CS. Safety of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in subjects aged 2–49 years. *Vaccine* 2017; 35(9):1254-1258
- Bekkat-Berkani 2016** Bekkat-Berkani R, Ray R, Jain VK, Chandrasekaran V, Innis BL. Evidence update: GlaxoSmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(2):201-14.
- Belshe 1998** Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *New England journal of medicine* 1998; 338(20):1405-1412
- Belshe 2000** Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *Journal of pediatrics* 2000; 136(2):168-175
- Belshe 2000a** Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5 Suppl):S66-71
- Belshe 2000b** Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, Treanor J, Zangwill K, Hayden FG, Bernstein DI, Kotloff K, King J, Piedra PA, Block SL, Yan L, Wolff M. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis*. 2000;181:1133-1137
- Belshe 2007** Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356(7):685-696
- Beran 2013** Beran J, Peeters M, Dewé W, Raupachová J, Hobzová L, Devaster JM. Immuno-genicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. *BMC Infect Dis*. 2013;13:224
- Block 2012** Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(7):745-751
- Bracco 2009** Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, Small MG, Gruber WC, Forrest BD. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naive children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(5):365-371
- Chung 2019** Chung J R, Flannery B, Ambrose C S, Begue R E, Caspard H, DeMarcus L, Fowlkes A L, Kersellius G, Steffens A, Fry A M. Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness. *Pediatrics* 2019
- Ernst & Young 2013** Ernst & Young, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Polskie Towarzystwo Oświaty Zdrowotnej, Grupa Robocza ds. Grypy, Kancelaria Domański Zakrzewski Palinka. Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy. Raport, Czerwiec 2013. Dostępne online pod adresem: http://instytutoz.org/wp-content/uploads/2013/12/Raport_II_Ogolnopolski_Program_Zwalczania_Grypy.pdf Data ostatniego dostępu: 23 listopada 2017 r.
- Ernst & Young 2013a** 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://www.mp.pl/opzg/opzg/show.html?id=99347> Data ostatniego dostępu: 30 listopada 2017 r.
- Forrest 2008** Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rappaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(7):1042-1053
- Fowlkes 2015** Fowlkes A, Steffens A, Temte J, et al; Influenza Incidence Surveillance Project Working Group. Incidence of medically attended influenza during pandemic and post-pandemic seasons through the Influenza Incidence Surveillance Project, 2009-13. *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):709–718
- Gaglani 2016** Gaglani M, Pruszyński J, Murthy K, Clipper L, Robertson A, Reis M, Chung JR, Piedra PA, Avadhanula V, Nowalk MP, Zimmerman RK, Jackson ML, Jackson LA, Petrie JG, Ohmit SE, Monto AS, McLean HQ, Belongia EA, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness Against 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Differed by Vaccine Type During 2013-2014 in the United States. *J Infect Dis* 2016; 213(10):1546-1556
- Gerlier 2016** Gerlier L, Lamotte M, Dos Santos Mendes S, Damm O, Schwehm M, Eichner M. Estimates of the public health impact of a pediatric vaccination program using an intranasal tetravalent live-attenuated influenza vaccine in Belgium. *Paediatr Drugs* 2016; 18:303-18; PMID:27272706; <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0180-6>
- GUS 2014** Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050. Warszawa, 2014.
- Kuchar 2013** Kuchar E. Kokonowa strategia szczepień – sposób na ochronę najmłodszych dzieci przed chorobami zakaźnymi. *Medycyna Praktyczna*, 3/2013, s. 33–41.
- Kuchar 2017** Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, Sawiec P. Grypa. W: XI, Choroby zakaźne. D. Wybrane choroby wirusowe, Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017: 2363-2369

- 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-i-leczenie-grypy-2016/pl> [dostęp: 23.05.2019 r.]
- Mallory 2018** Mallory RM, Yu J, Kameo S, Tanaka M, Rito K, Itoh Y, Dubovsky F. The safety and efficacy of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in Japanese children aged 2-18 years: results of two phase 3 studies. *Influenza and other respiratory viruses* 2018; (no pagination)
- NIZP-PZH 2017** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Zakład Epidemiologii. Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę w Polsce. Bieżący meldunek. Dostępne online pod adresem: <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.html> Data ostatniego dostępu: 6 czerwca 2017 r.
- 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)
- Stockwell 2017** Stockwell MS, Broder KR, Lewis P, Jakob K, Iqbal S, Fernandez N, Sharma D, Barrett A, LaRussa P. Assessing fever frequency after pediatric live attenuated versus inactivated influenza vaccination. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6(3):e7-e14
- Stockwell 2017a** Stockwell MS, Marchant CD, Wodi AP, Barnett ED, Broder KR, Jakob K, Lewis P, Kattan M, Rezendes AM, Barrett A, Sharma D, Fernandez N, LaRussa P. A multi-site feasibility study to assess fever and wheezing in children after influenza vaccines using text messaging. *Vaccine* 2017; 35(50):6941-6948
- Tafalla 2016** Tafalla M, Buijssen M, Geets R, Vonk Noordegraaf-Schouten M. A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(4):993-1002.
- Tam 2007** Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, Lee BW, Qian Y, Samakoses R, Lolekha S, et al. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatric infectious disease journal* 2007; 26(7):619-628
- Treanor 1999** Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, Belshe R, Newman F, Iacuzio D, Wittes J, Bryant M. Evaluation of trivalent, live, coldadapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine.* 1999;18:899-906
- Wu 2010** Wu J, Xu F, Lu L, et al. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in Beijing. *New England Journal of Medicine* 2010;363(25):2416–23
- Zangwill 2001** Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, Marcy SM, Partridge S, Chiu CY, Jing J, Chang SJ, Cho I, Ward JI. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(8):740-746
- Zimmerman 2016** Zimmerman RK, Nowak M P, Chung J, Jackson M L, Jackson L A, Petrie J G, Monto A S, McLean H Q, Belongia E A, Gaglani M, Murthy K, Fry A M, Flannery B. 2014-2015 Influenza Vaccine Effectiveness in the United States by Vaccine Type. *Clin Infect Dis* 2016; 63(12):1564-1573.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACIP 2017** Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2017-18 Summary of Recommendations. https://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/acip/acip-2017-18_summary-of-recommendations.pdf.
- ECDC 2017** ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/pages/influenza_vaccination.aspx
- 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 Data ostatniego dostępu: 25.04.2019
- 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.
- HAS 2015** Haute Autorité de santé. Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion. This document was created on the basis of the Transparency Committee Opinion of 29 April 2015 (CT-13920). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/fluencztetra_summary_ct13920.pdf [dostęp: 29.04.2019 r.]
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation 2017** Influenza immunisation information including updates for public health professionals. 18 October 2017, Guidance, PHE, Influenza: the green book, chapter 19. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/652682/Greenbook_chapter_19_flu.pdf
- NICE 2018** National Institute For Health And Clinical Excellence. Public Health England. Flu vaccination: increasing uptake. NICE guideline. Published: 22 August 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng103/resources/flu-vaccination-increasing-uptake-pdf-66141536272837> [dostęp: 30.04.2019 r.]

Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy 2017/2018	REKOMENDACJE EKSPERTÓW Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy NA SEZON 2017/2018. http://opzg.cn-panel.pl/resources/news/zalaczniki/Grypa_rekomendacje_OPZG_QIV.pdf .
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: 25.04.2019
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. <i>Can Commun Dis Rep</i> 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: 25.04.2019
WHO 2018	WHO. Biologicals. Influenza. Dostępne online pod adresem: https://www.who.int/biologicals/vaccines/influenza/en/ Data ostatniego dostępu: 26.04.2019
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/ Data ostatniego dostępu: 26.04.2019
Pozostałe publikacje	
Baguelin 2010	Baguelin M, van Hoek AJ, Jit M, Flasche S, White PJ, Edmunds WJ. Vaccination against pan-demic influenza A/H1N1v in England: A real-time economic evaluation. <i>Vaccine</i> 28 (2010): 2370-2384.
Belongia 2016	Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, McLean HQ. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2016 Aug;16(8):942-41.
Carrat 2008	Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. <i>Am J Epidemiol</i> . 2008 Apr 1;167(7):775-85. https://watermark.silverchair.com/kwm375.pdf [dostęp: 15.05.2019 r.]
Chit 2015	Chit A, Roiz J, Aballea S. An Assessment of the Expected Cost-Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccines in Ontario, Canada Using a Static Model. <i>PLoS One</i> . 2015 Jul 29;10(7):e0133606. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4519190/pdf/pone.0133606.pdf [dostęp: 15.05.2019 r.]
ChPL Fluencz Tetra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluencz Tetra. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluencz-tetra-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 23.05.2019 r.]
EY 2013	Ernst & Young. Grypa i jej koszty. Warszawa 2013. http://opzg.cn-panel.pl/resources/dokumenty/dla-pracodawcow/Grypa-i-jej-koszty-w-Polsce.pdf [dostęp: 15.05.2019 r.]
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 Data ostatniego dostępu: 23.05.2019
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/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM091990.pdf Data ostatniego dostępu: 23.05.2019
FLU FORUM 2017	Antczak A, Jahnz-Różyk K, Krzywański J, Kuchar E, Mastalerz-Migas A, Nitsch-Osuch A, Szenborn L. Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2017/2018. http://opzg.cn-panel.pl/resources/dokumenty/poradnik_2017_aktualizacja.pdf [dostęp: 15.05.2019 r.]
Gerlier 2017	Gerlier L, Lamotte M, Grenèche S, Lenne X, Carrat F, Weil-Olivier C, Damm O, Schwehm M, Eichner M. Assessment of Public Health and Economic Impact of Intranasal Live-Attenuated Influenza Vaccination of Children in France Using a Dynamic Transmission Model. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> . 2017 Apr;15(2):261-276.
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn</i> . 2015;125(1-2):18-26. https://pamw.pl/en/node/2638/pdf [dostęp: 15.05.2019 r.]
Hamacher 2008	Hamacher T., Airaksinen J., Saarela V., i in., <i>Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis</i> , <i>Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)</i> . 2008, 242: 14-9
Jefferson 2018	Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2018 Feb 1;2:CD004879. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6491174/pdf/CD004879.pdf [dostęp: 15.05.2019 r.]

- Mossong 2008** Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, M kolajczyk R, Massari M, Salmaso S, Tomba GS, Wallinga J, Heijne J, Sadkowska-Todys M, Rosinska M, Edmunds WJ. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med.* 2008 Mar 25;5(3):e74.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2270306/pdf/pmed.0050074.pdf> [dostęp: 15.05.2019 r.]
- 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 Data ostatniego dostępu: 23.05.2019
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r.
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-kwietnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2019-r> Data ostatniego dostępu: 23.05.2019
- Uhart 2016** Uhart M, Bricout H, Clay E, Largeron N. Public health and economic impact of seasonal in-fluenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Sep;12(9):2259-68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027718/pdf/khvi-12-09-1180490.pdf> [dostęp: 15.05.2019 r.]
- van Hoek 2011** Van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The Impact of Pandemic Influenza H1N1 on Health-Related Quality of Life: A Prospective Population-Based Study. *PLoS One.* 2011; 6(3): e17030.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047534/pdf/pone.0017030.pdf> [dostęp: 15.05.2019 r.]
- Vynnycky 2008** Vynnycky E, Pitman R, Siddiqui R, Gay N, Edmunds WJ. Estimating the impact of childhood influenza vaccination programmes in England and Wales. *Vaccine.* 2008 Sep 26;26(41):5321-30.
- Zawłocka 2016** Zawłocka E, Jackowska T. Grypa jako przyczyna hospitalizacji u dzieci w sezonie 2012/2013 – obserwacje własne. *Nowa Pediatria* 3/2016, s. 98-104.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). [redacted] Wersja 1.1, Kraków, 11 marca 2019 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). [redacted]. Wersja 1.1, Kraków, 11 marca 2019 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). [redacted]. Wersja 1.1, Kraków, 11 marca 2019 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). [redacted]. Wersja 1.1, Kraków, 11 marca 2019 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). [redacted] Wersja 1.1, Kraków, 11 marca 2019 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienia wymagań minimalnych dla leku Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). [redacted] Kraków, 2019 r.
- Załącznik 7. Strategie wyszukiwania Agencji.