


Analiza Problemu Decyzyjnego

VaxigripTetra

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie



Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 7 sierpnia 2020 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Grypa (ICD-10: J09, J10, J11).....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	15
2.3 Rozpoznanie	16
2.4 Przebieg naturalny, rokowanie i powikłania	19
2.5 Obraz kliniczny.....	21
2.6 Epidemiologia	22
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz jakość życia	26
2.8 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	29
2.9 Profilaktyka grypy	31
2.9.1 Szczepienia ochronne.....	31
2.9.2 Inne formy profilaktyki	35
2.9.3 Wytyczne praktyki klinicznej	36
2.9.4 Wytyczne kliniczne krajowe	37
2.9.4.1 Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce	37
2.9.4.2 Polskie Towarzystwo Chorób Płuc	38
2.9.4.3 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne	39
2.9.5 Wytyczne kliniczne zagraniczne	39
2.9.5.1 American Academy of Pediatrics	39
2.9.5.2 Global Initiative for Asthma	40
2.9.5.3 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.....	40
2.9.5.4 Advisory Committee on Immunization Practices — United States.....	40
2.9.5.5 Join Committee on Vaccination and Immunisation	41
2.9.5.6 National Advisory Committee on Immunization.....	43
2.9.5.7 American College of Obstetricians and Gynecologists’	45

2.9.5.8	Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology	45
2.9.5.9	European Society of Cardiology	45
2.9.5.10	American Academy of Emergency Medicine	45
2.9.5.11	American College of Cardiology/American Heart Association	46
2.9.5.12	Infectious Diseases Society of America	46
2.9.6	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych	46
2.9.7	Opcje terapeutyczne finansowane w warunkach polskich	47
3	Wybór populacji docelowej	51
4	Liczebność populacji docelowej	52
4.1	Roczna liczebność populacji docelowej [REDACTED]	52
	[REDACTED]	53
	[REDACTED]	55
	[REDACTED]	55
5	Opis interwencji – VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana)	57
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	57
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	60
6	Rekomendacji agencji HTA	61
6.1	Rekomendacje AOTMiT	61
6.2	Rekomendacje zagraniczne	61
7	Dobór komparatorów	64
8	Dobór punktów końcowych	65
9	Zakres analiz	68
9.1	Analiza kliniczna	68
9.2	Analiza ekonomiczna	69
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	70
10	Załączniki	72
10.1	Szczepionki refundowane w Polsce stosowane w zapobieganiu grypie	72
10.2	Wkład autorów w opracowanie raportu	73
	Spis Tabel	74
	Spis Wykresów	75
	Piśmiennictwo	76

Wykaz skrótów

AAP	American Academy of Pediatrics
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EBM	Evidence Based Medicine
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAI	test hamowania hemaglutynacji (z ang. Hemagglutination-Inhibition)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. Human Immunodeficiency Virus)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (z ang. Health Related Quality of Life)
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ILI	zachorowania grypopodobne (z ang. Influenza-Like Illness)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LAIV	Żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. Live Attenuated Influenza Vaccine)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. Quality Adjusted Life Years)
QIV	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine)
QLAIV	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RIDT	Szybkie testy antygenowe (z ang. Rapid Influenza Diagnostic Tests)
RNA	kwas rybonukleinowy (z ang. Ribonucleic Acid)
RT-PCR	PCR z odwrotną transkryptazą (z ang. Reverse Transcriptase PCR)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TIV	Trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. Trivalent Inactivated Influenza Vaccine)
TLAIV	Trójwalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccine)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, [REDACTED]

Problem zdrowotny

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie zachorowania na grypę jest wirus grypy, należący do RNA wirusów. Spośród wirusów wywołujących zakażenia u ludzi wyróżnia się trzy typy: A, B i C, jednak epidemiczne zachorowania wywołują tylko dwa pierwsze typy. Wystąpienie i stwierdzenie opisanych powyżej objawów klinicznych nie daje pewności, co do diagnozy infekcji wywołanej wirusem grypy. W okresach epidemicznych, niezależnie od wieku pacjenta, objawami, które z największym prawdopodobieństwem pozwalają rozpoznać grypę są współistniejący kaszel, gorączka, nieżyt nosa i bóle mięśniowe (czułość = 89-92%, swoistość = 38-

44%). U pacjentów bez kaszlu i z temperaturą nie przekraczającą 38°C rozpoznanie grypy jest mało prawdopodobne, z wyjątkiem osób starszych, u których gorączka może nie występować. Najcięższym możliwym powikłaniem grypy jest zgon pacjenta spowodowany zarówno powikłaniami pogrypowymi, jak i zaostrzeniem chorób przewlekłych. 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.

Okres inkubacji grypy jest krótki i wynosi od 1 do 4-6 dni. Po tym czasie następuje charakterystyczne dla grypy nagłe wystąpienie objawów, które można zaklasyfikować jako objawy ogólne, objawy ze strony układu oddechowego oraz inne objawy towarzyszące.

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. 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.

W okresie pandemii COVID-19 zmniejszenie częstości zachorowań na grypę jest szczególnie istotne ponieważ może zmniejszyć ogólną częstość chorób układu oddechowego w populacji

zmniejszając obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Zgodnie z zaleceniami *Centers for Disease Control and Prevention* w okresie pandemii szczepienia przeciwko grypie należy wdrożyć szczególnie wśród populacji o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu COVID-19 (osoby starsze, osoby przebywające w domach opieki społecznej, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), populacji o wysokim ryzyku powikłań grypowych (niemowlęta i małe dzieci, dzieci z chorobami neurologicznymi, kobiety w ciąży, osoby starsze, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), a także wśród pracowników systemu opieki zdrowotnej i niezbędnej dla jego funkcjonowania infrastruktury. Uwzględniając powyższe należy dążyć do zwiększenia wszczepialności na grypę w okresie pandemii COVID-19 poprzez zwiększenie dostępności szczepionki przeciwko grypie dzięki szerokiej refundacji ze środków publicznych oraz ukierunkowane akcje informacyjne do osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań grypowych, które najczęściej obejmują również zwiększone ryzyko przy zakażeniu SARS-CoV-2.

Praktyka kliniczna

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 oraz szczepionki czterowalentne, które zawierają dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B. Szczepionka przeciw grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy, jednak najlepsza skuteczność szczepień obserwowana jest na początku sezonu epidemiologicznego tj. w okresie od września do

połowy listopada. Szczepionki podaje się domięśniowo w mięsień naramienny lub podskórnie w tę okolicę w przypadku osób dorosłych, lub domięśniowo w przednio-boczną część uda w przypadku niemowląt od 6. m.ż. i małych dzieci do 2-3. r.ż. 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.

Oceniana interwencja

Produktu leczniczy VaxigripTetra stanowi czterowalentną, inaktywowaną szczepionkę przeciwko grypie, która po raz pierwszy została dopuszczona do obrotu na terenie UE w 2016 r. Szczepionka zapewnia wytworzenie przeciwciał przeciwko hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego VaxigripTetra szczepionka może być zastosowana w celu zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:

- czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży oraz dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia;
- bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży (*ChPL VaxigripTetra 2020*).

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 18.02.2020 r. produkt leczniczy VaxigripTetra jest objęty refundacją w warunkach polskich z poziomem finansowania 50% w ramach czynnego uodparniania osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B (MZ 18/02/2020). Należy zauważyć również, że w przypadku dzieci do 6 miesiąca życia często spotyka się ze zjawiskiem biernego uodpornienia. Szczepienie kobiet ciężarnych umożliwia zapewnienie ochrony dzieciom przez około pół roku po narodzinach (ChPL VaxigripTetra 2020).

Dobór populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem ba-

dawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** [REDACTED]
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Vaxigrip-Tetra - szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV)
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** Brak szczepienia przeciw grypie, placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite; jakość życia; immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA: średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT), stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR), odsetek serokonwersji, odsetek seroprotekcji; zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje; bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną – porównawcza ocena efektywności klinicznej i immunogenności; Badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej – ocena immunogenności.

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

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

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (*AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012*).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego VaxigripTetra w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważa-

nym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMIT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego VaxigripTetra w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym VaxigripTetra jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym

wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego VaxigripTetra w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach zapobiegania zachorowaniu na gripę.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu VaxigripTetra. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów zapobiegania. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą

będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce [REDACTED]

2 Opis problemu zdrowotnego

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

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

- grypę sezonową, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, w tym w Polsce, w okresie od października do kwietnia),
- grypę pandemiczną, czyli rodzaj grypy występujący co kilkanaście/kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii wywołanych przez nowe, nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa (*Kuchar 2017*).

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych grypa należy do schorzeń zawartych w rozdziale X: Choroby układu oddechowego (J00-J99) (*ICD-10 2016*). W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację ICD-10 dotyczącą grypy.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (*ICD-10 2016*).

ICD-10	Rozpoznanie
J09 – J18	Grypa i zapalenie płuc
J09	Grypa wywołana przez zidentyfikowany wirus grypy ptasiej
J10	Grypa wywołana przez inny zidentyfikowany wirus grypy
J11	Grypa, wirus niezidentyfikowany

2.2 Etiologia i patofizjologia

Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie zachorowania na grypę jest wirus grypy, należący do RNA wirusów. Spośród wirusów wywołujących zakażenia u ludzi wyróżnia się trzy typy: A, B i C, jednak epidemiczne zachorowania wywołują tylko dwa pierwsze typy (*Makowiec-Dyrda 2019*). Różnice pomiędzy wymienionymi podtypami wirusa grypy podsumowano poniżej.

Tabela 2. Różnice pomiędzy trzema typami wirusa grypy wywołującymi zakażenia u ludzi (*Makowiec-Dyrda 2019*).

Cecha	Typ wirusa grypy		
	A	B	C
ciężkość przebiegu klinicznego	+++	++	+
rezerwuuar zwierzęcy	tak	nie	nie
rozprzestrzenianie w populacji	pandemiczne, epidemiczne	epidemiczne	sporadyczne
epidemiczne	przesunięcie, skos	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 2019*). 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 2019*). W ostatnich latach obserwowano również sporadyczne zachorowania wywołane wirusami grypy ptaków (H5N1, H7N9), obciążonymi dużym ryzykiem powikłań i dużą śmiertelnością (*Kuchar 2017*). Zachorowania osiągające rozmiar pandemii wywołane wirusem grypy H1N1 odnotowano w 1918 r. (tzw. grypa hiszpanka) oraz ostatnio w 2009 r., kiedy WHO ogłosiła pandemię wywołaną nowym wariantem wirusa grypy H1N1pdm09 tzw. świńskiej grypy. Należy zauważyć, że wariant ten występuje nadal w okresach epidemicznych, chociaż u mniejszego odsetka chorych niż w okresie pandemii (*Kuchar 2017*) i z tego powodu szczep ten został włączony w skład szczepionek sezonowych przeciw grypie.

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 2019).

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). Do czynników wpływających na ryzyko zakażenia należą:

- status immunologiczny pacjenta wynikający z naturalnej odporności i/lub z zastosowanego szczepienia przeciw grypowego,
- stan ogólny pacjenta zależny od chorób przebytych oraz aktualnej ogólnej wydolności organizmu,
- wiek pacjenta,
- status ekonomiczny i społeczny – jakość odżywiania, przemęczenie, stan psychiczny, warunki mieszkaniowe, narażenie na stres i inne (Makowiec-Dyrda 2019).

Wiek pacjenta powyżej 65 lat, podobnie jak okres wczesnodziecięcy, wiążą się z największym ryzykiem wystąpienia grypy o ciężkim przebiegu i rozwoju powikłań pogrypowych. Wśród osób z tej grupy wiekowej ryzyko zakażenia zwiększa się w czasie przebywania w domach opieki lub palcówkach sanatoryjnych (Makowiec-Dyrda 2019).

2.3 Rozpoznanie

Wystąpienie i stwierdzenie opisanych powyżej objawów klinicznych nie daje pewności, co do diagnozy infekcji wywołanej wirusem grypy. W okresach epidemicznych, niezależnie od wieku pacjenta, obja-

wami, które z największym prawdopodobieństwem pozwalają rozpoznać grypę są współistniejący kaszel, gorączka, nieżyt nosa i bóle mięśniowe (czułość = 89-92%, swoistość = 38-44%). U pacjentów bez kaszlu i z temperaturą nie przekraczającą 38°C rozpoznanie grypy jest mało prawdopodobne, z wyjątkiem osób starszych, u których gorączka może nie występować (Makowiec-Dyrda 2019).

W trakcie diagnostyki klinicznej należy także przeprowadzić rozpoznanie różnicowe z wykluczeniem „przeziębienia” (różnice zebrano w tabeli poniżej), infekcji spowodowanych innymi typami wirusów (ostre zakażenie HIV, mononukleozą zakaźną) czy zakażeń bakteryjnych (w tym zapalenia płuc, ostrego zapalenia zatok przynosowych, anginy paciorkowcowej) (Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2019), ostrej białaczki szpikowej, malarii lub babeszjozy (Kuchar 2017).

Tabela 3. Istotne w diagnostyce i postępowaniu różnice pomiędzy grypą a "przeziębieniem" (Makowiec-Dyrda 2019).

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

W okresach pozaepidemicznych i w przypadkach klinicznie wątpliwych w czasie epidemii istnieje możliwość wykorzystania metod diagnostyki laboratoryjnej – badań wirusologicznych i serologicznych (Makowiec-Dyrda 2019).

Badania wirusologiczne obejmują wykrycie materiału genetycznego wirusa metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej z odwrotną transkryptazą (RT PCR, z ang. *Reverse Transcriptase PCR*), metodą immunofluorescencji bezpośredniej lub pośredniej, izolację wirusa w hodowli oraz szybkie testy antygenowe (RIDT, z ang. *Rapid Influenza Diagnostic Tests*) w materiale pobranym z nosa i gardła pacjenta. Najczulszą z metod jest RT-PCR, jednak na wynik badania ma wpływ wiele czynników (rodzaj mate-

riatu, sposób i czas jego pobrania od początku choroby, warunki przechowywania i transportu), a jakiegokolwiek uchybienia mogą skutkować wynikiem fałszywie ujemnym (*Kuchar 2017*). Z kolei szybkie testy diagnostyczne cechują się dużą swoistością (średnio 98%), przy umiarkowanej czułości (średnio 62%), więc ich użyteczność w praktyce klinicznej jest ograniczona (*Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2019*). Przyjmuje się, że na ogół wykonanie badań wirusologicznych nie jest konieczne, należy je jednak rozważyć u chorych z grupy zwiększonego ryzyka powikłań lub w przypadku ciężkiej (powikłanej) lub postępującej choroby grypopodobnej lub innych wskazań do hospitalizacji, ponieważ ich wynik wpływa na wybór leczenia (*Kuchar 2017*).

Badania serologiczne pozwalają na oznaczenie miana swoistych przeciwciał antyhemaglutyninowych w surowicy pobranej w ostrym okresie choroby i w fazie zdrowienia po 10 do 14 dniach – serokonwersji lub co najmniej czterokrotny wzrost miana przeciwciał przemawia za rozpoznaniem (*Makowiec-Dyrda 2019*), jednak również ta grupa badań nie odgrywa istotnego znaczenia w praktyce klinicznej (*Kuchar 2017*).

Po ustaleniu rozpoznania można u pacjenta zaklasyfikować chorobę ze względu na jej ciężkość. Jako przypadek choroby postępującej (nasilającej się) przyjmuje się pojawianie się objawów alarmowych, do których należą:

- objawy podmiotowe, przedmiotowe i laboratoryjne niewydolności krążeniowo-oddechowej: duszność, sinica, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, hipotensja, zmniejszenie wysycenia hemoglobiny tlenem,
- objawy wskazujące na powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego: zaburzenia świadomości, utrata przytomności, patologiczna senność, nawracające lub utrzymujące się napady drgawek, znaczne osłabienie, porażenie lub niedowład,
- objawy ciężkiego odwodnienia: zmniejszenie aktywności, zawroty głowy lub omdlenia podczas prób wstania, patologiczna senność lub zmniejszona diureza,
- laboratoryjne i/lub kliniczne objawy utrzymującego się zakażenia wirusowego lub wtórnego inwazyjnego zakażenia bakteryjnego,
- utrzymywanie się lub nawrót wysokiej gorączki lub innych objawów po upływie 3 dni (*Kuchar 2017*).

Objawy te wskazują na progresję choroby u pacjenta zgłaszającego się do lekarza z powodu niepowikłanej grypy. Pogorszenie stanu chorego może następować bardzo szybko, dlatego wystąpienie obja-

wów alarmowych jest wskazaniem do natychmiastowej weryfikacji sposobu leczenia, a w większości przypadków także hospitalizacji (dla punktów 1-3) (*Kuchar 2017*).

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

- choroba dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc) – objawy kliniczne (tachypnoe i inne objawy duszności, hipoksja) i/lub cechy radiologiczne,
- objawy ze strony układu nerwowego – drgawki (w tym gorączkowe), zaburzenia świadomości, encefalopatia, zapalenie mózgu, ogniskowe ubytki neurologiczne, zespół Guillaina-Barrégo, ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego,
- wtórne powikłania, w tym zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność nerek, niewydolność wielonarządowa, sepsa i wstrząs septyczny, rozpad mięśni szkieletowych (rhabdomyolysis),
- zaostrzenie przewlekłej choroby podstawowej, w tym przewlekłych chorób układu oddechowego (astmy, POChP), serca (choroby wieńcowej, przewlekłej niewydolności serca), wątroby, nerek i cukrzycy,
- inne niż wyżej wymienione stany i wskazania do hospitalizacji,
- którykolwiek z objawów choroby postępującej (patrz wyżej) (*Kuchar 2017*).

2.4 Przebieg naturalny, rokowanie i powikłania

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 ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$),
- 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 usuwa-

nie 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 2019). W poniższej tabeli podsumowano możliwe powikłania grypy oraz związane z nimi konsekwencje zdrowotne.

Tabela 4. Powikłania grypy (Makowiec-Dyrda 2019).

Powikłania	Możliwe konsekwencje zdrowotne
<u>Zapalenie płuc:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • pierwotne – wywołane wirusem grypy, często o ciężkim przebiegu, • wtórne, bakteryjne – wywołane przez Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae 	→ wysięk w jamie opłucnowej, zespół ostrej niewydolności oddechowej,
<u>Zapalenie górnych dróg oddechowych:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie gardła u dzieci do 3 r.ż. • ostre zapalenie ucha środkowego u dzieci do 5 r.ż. • ostre zapalenie krtani i tchawicy • podgłośniaowe zapalenie krtani • ostre zapalenie nagłośni • ostre zapalenie oskrzeli 	→ wtórne, bakteryjne zapalenie gardła, → perforacja błony bębenkowej, wewnątrzskroniowe zapalenie wyrostka sutkowego, zapalenie błędznika, ryzyko przejściowego lub trwałego ubytku słuchu, → objawy niedotlenienia, niewydolność oddechowo-krążeniowa, → odoskrzelowe zapalenie płuc, obturacja dróg oddechowych,
• zapalenie zatok	→ wtórne zakażenia bakteryjne,
<u>Zapalenie mięśnia sercowego</u>	
	→ zaburzenia rytmu, niewydolność krążenia,
<u>Zapalenia mięśni</u>	
	→ niewydolność nerek, mioglobinuria,
<u>Powikłania położnicze</u>	
	→ poronienia, porody przedwczesne, ryzyko wad cewy nerwowej,
<u>Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu</u>	
	→ zaburzenia świadomości, drgawki, obrzęk mózgu, porażenie nerwów czaszkowych, trwałe następstwa neurologiczne,
<u>Zapalenie nerwów obwodowych</u>	
	→ porażenia i niedowłady,
<u>Zespół Guillaina-Barrégo</u>	
	→ zaostrzenie przebiegu przewlekłych chorób neurologicznych,
<u>Zapalenie nerek</u>	
	→ niewydolność nerek,
<u>Posocznica</u>	
	→ wstrząs septyczny, niewydolność wielonarządowa,
<u>Zaostrzenie przebiegu chorób przewlekłych:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła obturacyjna choroba płuc, • choroba niedokrwienna serca, • cukrzyca 	→ nasilenie objawów niewydolności oddechowej, → zaburzenia rytmu, ostra niewydolność krążenia, → objawy zaburzeń metabolicznych

Ryzyko hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii w przypadku kobiet w ciąży jest 10-krotnie większe niż przeciętnie, u osób bardzo otyłych 6-krotnie większe, a u pacjentów z przewlekłą chorobą płuc 3-krotnie większe (Kuchar 2017).

Najcięższym możliwym powikłaniem grypy jest zgon pacjenta spowodowany zarówno powikłaniami pogrypowymi, jak i zaostrzeniem chorób przewlekłych (Makowiec-Dyrda 2019). W zależności od sezo-

nu 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*). Częstość występowania wybranych powikłań grypy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Częstość występowania wybranych powikłań grypy (*Ściubisz 2016*).

Powikłanie	Dzieci i młodzież	Dorośli
zgon	15/1000 niemowląt do ukończenia 6 m.ż. 5/1000 dzieci w wieku < 15 lat	25-56/1000 osób w wieku 15-64 lat 151/1000 osób w wieku ≥ 65 lat
hospitalizacja	190/100 000 zachorowań u dzieci do ukończenia 5 r.ż. 9-16/100 000 zachorowań u dzieci w wieku szkolnym, młodzieży i dorosłych	9-16/100 000 zachorowań u dzieci w wieku szkolnym, młodzieży i dorosłych do ukończenia 64 r.ż. 46/100 000 zachorowań u dorosłych w wieku ≥ 65 lat
drgawki gorączkowe ¹	40/1000 dzieci ≤ 5 lat	-
drgawki bez gorączki ¹	40:1000	-
encefalopatia ¹	<10:1000	12:1000
zapalenie ucha	100:1000	-
środkowego ¹	230:1000	350:1000
zapalenie płuc ¹	-	110:1000
niewydolność	130:1000 dzieci <2 lat	-
oddechowa ¹	10:1000	-
zapalenie oskrzelików ¹	<10:1000	11:1000
ostre zapalenie	-	2:1000
oskrzeli ¹	-	17,2:1 000 000

¹ częstość u chorych hospitalizowanych.

2.5 Obraz kliniczny

Okres inkubacji grypy jest krótki i wynosi od 1 do 4-6 dni (*Makowiec-Dyrda 2019*). 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*). Poszczególne grupy objawów podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Objawy grypy (*Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2019*).

Rodzaj objawów	Charakterystyka
objawy ogólne	gorączka, dreszcze, ból mięśni, ból głowy (najczęściej w okolicy czołowej i załkawy), uczucie rozbicia i osłabienia, złe samopoczucie ogólne,
objawy ze strony układu oddechowego	ból gardła, objawy nieżytu nosa (zwykle niezbyt nasilone), suchy i męczący kaszel,
inne objawy towarzyszące	u dzieci: objawy zapalenia krtani lub ucha środkowego, nudności, wymioty, łagodna biegunka, apatia, niechęć do jedzenia,

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 2019*). 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 2019*). Należy podkreślić, że bardzo duża zmienność antygenowa wirusa grypy jest przyczyną braku pełnej odporności po zachorowaniu (*Makowiec-Dyrda 2019*) i powoduje konieczność corocznego odnawiania szczepienia przeciwgrypowego (*Kuchar 2017*).

2.6 Epidemiologia

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

Tabela 7. Definicja przypadku grypy stosowana na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (NIZP-PZH 2018).

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

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

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

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Państwowego Zakładu Higieny w 2017 r. odnotowano łącznie 5 043 287 zgłoszonych zachorowań i podejrzeń zachorowania na grype,

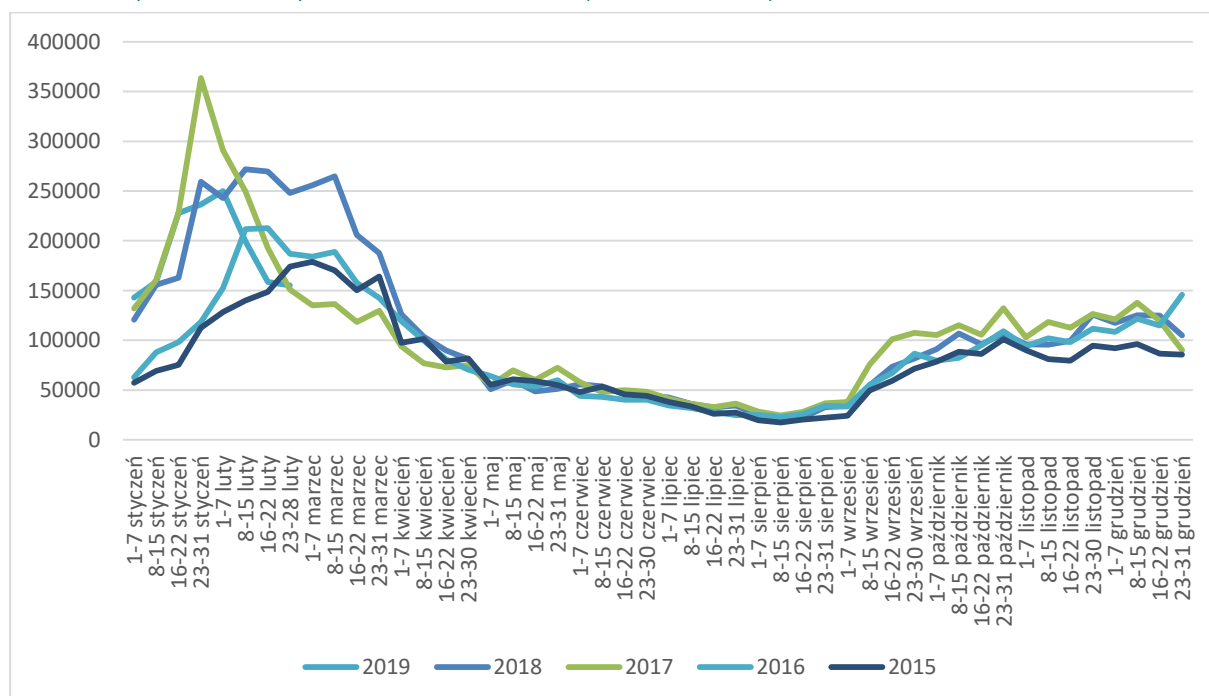
a w 2018 r. 5 239 585 takie przypadki (NIZP-PZH 2019). Tabela poniżej podsumowuje liczbę zachorowań w poszczególnych grupach wiekowych, natomiast wykres liczbę zgłoszonych zachorowań w poszczególnych miesiącach w latach 2015-2019.

Tabela 8. Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę w Polsce w latach 2015-2019 (NIZP-PZH 2019).

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

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

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



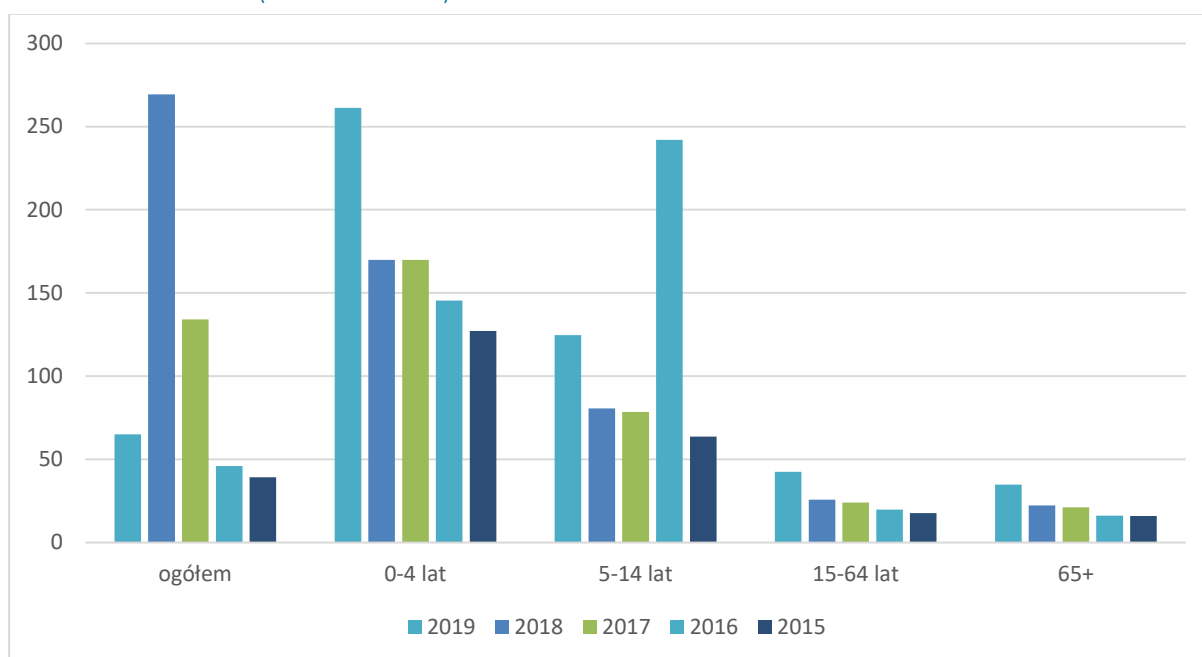
dla 2019 r. dane za okres od 1 stycznia do 7 marca 2019 r.

Zapadalność na grypę różni się w poszczególnych miesiącach roku, przyjmując wartości najwyższe w trakcie sezonu epidemicznego – na półkuli północnej zwykle przypadającego na okres od października do kwietnia (Kuchar 2018). Na podstawie danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Pań-

stwowego 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 2019). Na poniższym wykresie zaprezentowano zapadalność na grype w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2019.

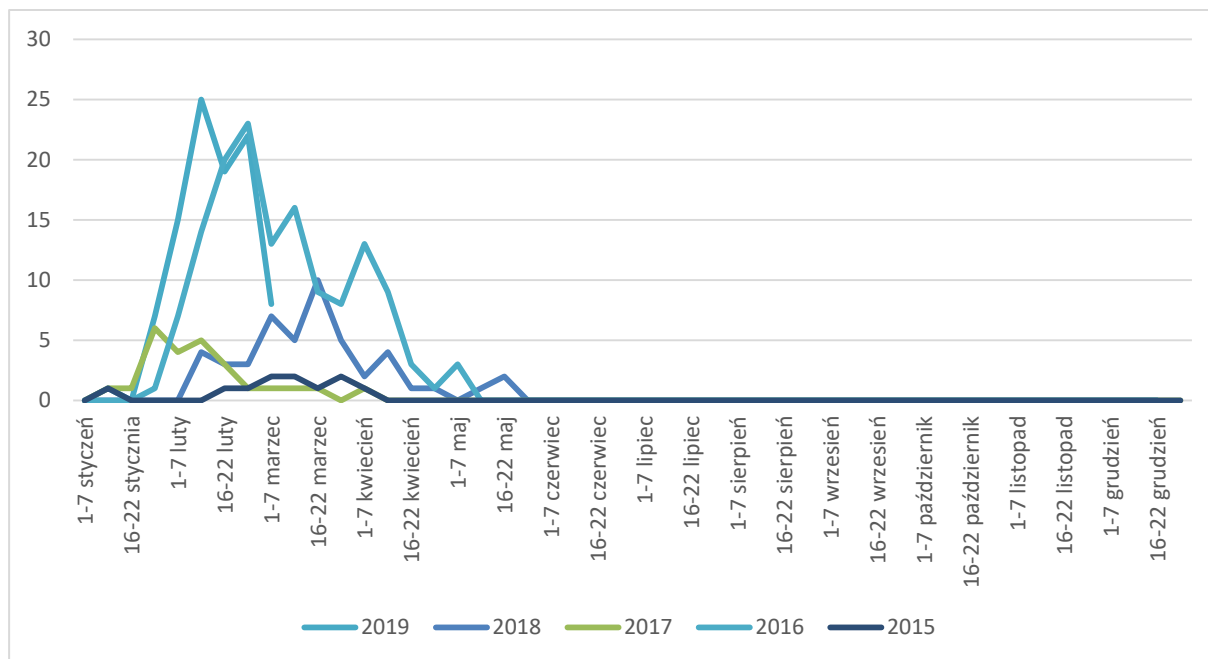
Wykres 2. Zapadalność/100 tysięcy ludności na grype w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2019 (NIZP-PZH 2019).



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

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

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



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

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz jakość życia

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

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

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

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

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

Do kosztów pośrednich wynikających z zachorowania na grypę należy zaliczyć koszty nieobecności pracownika z powodu grypy i powikłań (w tym zaostrzenia chorób przewlekłych z powodu zakażenia wirusem grypy), koszty nieobecności pracownika z powodu grypy u innej osoby (najczęściej dziecka) i konieczności sprawowania opieki nad tą osobą oraz koszty obniżonej wydajności pracy chorego na grypę, który jest obecny w miejscu pracy. W przypadku wystąpienia powikłań pogrypowych mogą one doprowadzić do częściowej lub całkowitej niezdolności do pracy, a nawet do zgonu pracownika (*Ernst & Young 2013*). Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu grypy w 2017 roku wydano 119 486 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 735 008. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim, jednak należy zauważyć, że jedynie dla danych za rok 2017 pod uwagę brano wyłącznie pacjentów z kodem rozpoznania głównego ICD-10: J11, podczas gdy w poprzednich latach uwzględniano również rozpoznanie ICD-10: J10 (*ZUS 2018*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J09, J10, J11 (*ZUS 2018*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2017 ¹	735 008	119 486
2016 ²	1 044 805	144 503
2015 ²	1 100 490	148 075

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2014 ²	853 790	101 203
2013 ²	1 620 515	221 126
2012 ²	1 024 597	119 212

1 wyłącznie dla kodu ICD-10: J11;

2 dla kodu ICD-10: J10 i J11.

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

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

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

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

Zachorowanie na grypę przyczynia się również do obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem. W sytuacji gdy pacjentem jest dziecko znaczące obniżenie HRQoL dotyczy nie tylko samego chorego, ale w znacznym stopniu także jego rodziców. Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii utrata QALY związa-

na z zachorowaniem na grypę typu A i B w grupie wiekowej 0-15 lat wyniosła 6 410 (95% CI: 3640; 10 900), a w populacji ogólnej 24 300 (95% CI: 16 600; 34 700) (*Fragaszy 2018*).

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

2.8 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Obecnie wytyczne praktyki klinicznej zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwskażeń, począwszy od 6 m.ż. (szczegóły w rozdziale 2.9). Decyzja o zaleceniu szczepienia w tej populacji powodowana jest udowodnioną wysoką zachorowalnością na grypę (*Lafond 2013*). Dodatkowym argumentem za przeprowadzeniem szczepień jest związana z zachorowaniem dziecka absencja szkolna i utrata produktywności rodziców, zwiększająca koszty pośrednie zachorowania na grypę (*Lafond 2013, Ernst & Young 2013*). Potencjalne korzyści z immunizacji populacji pacjentów w wieku od 6 miesiąca życia obejmują również redukcję transmisji wirusa na osoby z ich otoczenia (uzyskanie odporności zbiorowiskowej, populacyjnej), w tym innych dzieci i dorosłych ze schorzeniami uniemożliwiającymi zaszczepienie (*Lafond 2013*).

Wyszczepialność na grypę w Polsce, ogółem oraz specyficznie w populacji pediatrycznej, jest niska. Zgodnie z danymi *European Centre for Disease Prevention and Control* w sezonie grypowym 2014-2015 wyszczepialność na grypę w Polsce w grupie wiekowej od ≥ 6 m.ż. do ≤ 5 r.ż. wyniosła 0,85%, natomiast wśród starszych dzieci (5-14 lat) 1,6% (*ECDC 2017*). Z kolei w latach 2016-2017 w grupie wiekowej od ≥ 6 m.ż. do 48 m.ż. – 0,6%, a w grupie 5-14 lat – 0,94% (*ECDC 2018*). Ogółem, podkreśla się, że pomimo, że szczepienia przeciwko grypie są zalecane powyżej 6 miesiąca życia, w ostatnich latach tylko około 4% społeczeństwa polskiego zostało poddanych takiej profilaktyce (*OPZG 2020*).

Szczególną grupę wymagającą stosowania profilaktyki zachorowania na grypę w postaci szczepień jest grupa pacjentek ciężarnych. Wystąpienie grypy u kobiety ciężarnej wiąże się z 7-krotnie zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu powikłań pogrypowych. U wielu ciężarnych grypa ma ciężki przebieg wymagający hospitalizacji, zagraża ciąży, zdrowiu dziecka, a także zwiększa ryzyko zgonu samej pacjentki. Niezaspokojoną potrzebą kobiet w ciąży jest dostępność skutecznych szczepionek, dzięki którym

możliwy jest transport matczynych przeciwciał przez łożysko do płodu, które chronią potomstwo w pierwszych 6 miesiącach życia, czyli w okresie, kiedy niemowlęta nie mogą być jeszcze szczepione (Szelaąg 2019).

Należy zwrócić uwagę, że w obecnej sytuacji epidemiologicznej w Polsce i na całym świecie istotne zagrożenie dla ludzi stanowi zakażenie nowym patogenem – koronawirusem SARS-CoV2. Wybuch epidemii koronawirusa wystąpił nagle i może trwać do momentu zwiększonej zachorowalności na grypę. Według ekspertów Rady Naukowej Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy szczepienie przeciwko grypie powinno być szczególnie istotne w tym sezonie z uwagi na ryzyko nałożenia się infekcji wirusowych dróg oddechowych. Zakażenie wirusem grypy roznosi się w ten sam sposób jak COVID-19, jednak jej zaraźliwość jest mniejsza. Objawy obydwu infekcji są zbliżone, jednak grypa zazwyczaj jest mniej groźna i łatwiej jej uniknąć. Według danych przedstawionych przez *Centers for Disease Control and Prevention* w sezonie 2019-2020 na grypę zachorowało od 39-65 milionów Amerykanów, z zmarło 24-62 tys. W tym samym czasie w Polsce odnotowano ponad 3,8 mln zachorowań lub podejrzeń zachorowań na grypę. Od września 2019 r. w Polsce zmarło 65 osób z powodu zachorowania na grypę, a od początku 2020 r. – 62 osoby. Główną przyczyną śmierci z powodu zachorowania na grypę są jej powikłania, które najczęściej dotyczą osób po 65 rż, jednak mogą dotyczyć również dorosłych i dzieci, w tym niemowląt. W przypadku ciąży podkreśla się ryzyko poronienia. Dzieci często zakażają się wirusami grypy i pomimo bezobjawowego przebiegu mogą stanowić zagrożenie dla osób w ich otoczeniu. COVID-19 rzadko dotyczy dzieci i młodzieży, jednak odnotowano pojedyncze przypadki pediatryczne z wieloukładowym zespołem zapalnym związanym z tym zakażeniem. Zdaniem ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy zwiększenie odsetka szczepionych na grypę osób uprości diagnostykę różnicową grypy od COVID-19, który stanowi dużo poważniejsze rozpoznanie i priorytet diagnostyczny w aktualnej sytuacji epidemiologicznej na świecie. Sugeruje się, że osoby zaszczepione na grypę mogą być mniej narażone na zakażenie SARS-CoV2 jesienią i zimą, kiedy oczekuje się kolejnej fali zakażeń koronawirusem. Według niektórych doniesień zakażenie wirusem grypy ułatwia zakażenie SARS-CoV 2. Podkreśla się, że obecność obu patogenów potęguje uciążliwe objawy i potencjalnie może prowadzić do wystąpienia cięższych powikłań (OPZG 2020).

Wobec powyższego, niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą ludzi w Polsce jest szeroka dostępność do finansowanych szczepień przeciwko grypie. Szczególnie w okresie pandemii koronawirusa. Odpowiedzią na powyższe potrzeby może być inaktywowana szczepionka czterowalentna przeciwko grypie – VaxigripTetra zawierająca cztery szczepy wirusa. Zgodnie z rekomendacjami EMA i FDA w analizie efek-

tywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. VaxigripTetra wywoływała istotną odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA we wszystkich grupach wiekowych, w tym u kobiet w ciąży oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia. W okresie pandemii COVID-19 zmniejszenie częstości zachorowań na gripę jest szczególnie istotne ponieważ może zmniejszyć ogólną częstość chorób układu oddechowego w populacji zmniejszając obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Zgodnie z zaleceniami Centers for Disease Control and Prevention w okresie pandemii szczepienia przeciwko grypie należy wdrożyć szczególnie wśród populacji o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu COVID-19 (osoby starsze, osoby przebywające w domach opieki społecznej, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), populacji o wysokim ryzyku powikłań grypowych (niemowlęta i małe dzieci, dzieci z chorobami neurologicznymi, kobiety w ciąży, osoby starsze, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), a także wśród pracowników systemu opieki zdrowotnej i niezbędnej dla jego funkcjonowania infrastruktury. Uwzględniając powyższe należy dążyć do zwiększenia wszczepialności na gripę w okresie pandemii COVID-19 poprzez zwiększenie dostępności szczepionki przeciwko grypie dzięki szerokiej refundacji ze środków publicznych oraz ukierunkowane akcje informacyjne do osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań grypowych, które najczęściej obejmują również zwiększone ryzyko przy zakażeniu SARS-CoV-2.

2.9 Profilaktyka grypy

Należy podkreślić, że grypa jest chorobą, której występowanie można skutecznie ograniczyć poprzez wdrożenie odpowiedniej profilaktyki, na którą składają się:

- stosowanie szczepień ochronnych,
- izolowanie pacjentów chorych na gripę oraz przestrzeganie zasad higieny,
- stosowanie leków przeciwwirusowych (*Makowiec-Dyrda 2019*).

2.9.1 Szczepienia ochronne

Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na gripę 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 2019*) 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 neuramini-dazę),
- szczepionki żywe atenuowane (*Makowiec-Dyrda 2019*).

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 2019*). Zgodnie z rekomendacjami WHO ze względu na szerszy zakres ochrony przed wirusem grypy typu B, zaleca się stosowanie szczepionek 4-walentnych (*PSO 2020*).

Zgodnie z założeniami obowiązującego na rok 2020 r. w Polsce Programu Szczepień Ochronnych szczepienia przeciw grypie zaleca się w związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi lub w związku z przesłankami epidemiologicznymi, co podsumowano poniżej.

Tabela 10. Grupy osób, którym zalecane jest szczepienie przeciw grypie według Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020 r. (*PSO 2020*).

Zgodnie z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi	Zgodnie z przesłankami epidemiologicznymi – wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia do stosowania zgodnie z ChPL, w szczególności
<ul style="list-style-type: none"> ▪ osobom po transplantacji narządów ▪ 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; ▪ osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego; ▪ dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologicznohematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytosą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekle 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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); ▪ osobom w wieku powyżej 55 lat; ▪ 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); ▪ 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; ▪ 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 pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długo-

Zgodnie z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi	Zgodnie z przesłankami epidemiologicznymi – wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia do stosowania zgodnie z ChPL, w szczególności
salicylanami; ▪ dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym; ▪ kobietom w ciąży lub planującym ciążę.	terminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz leczenia uzdrowiskowego

Szczepionka przeciwko grypie dostępna jest w dwóch postaciach: domięśniowej i donosowej (PSO 2020). Sposób podania szczepionki uzależniony jest przede wszystkim od wieku pacjenta:

- dorośli – podanie domięśniowo w mięsień naramienny lub podskórnice;
- niemowlęta od 6. miesiąca życia oraz małe dzieci – domięśniowo w przednio-boczną część uda;
- donosowo w przypadku szczepionki żywej, atenuowanej.

Szczepionki przeciw grypie nie mogą być podawane dożylnie (Makowiec Dyrda 2019).

Szczepionka przeciw grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy, jednak najlepsza skuteczność szczepień obserwowana jest na początku sezonu epidemiologicznego tj. w okresie od września do połowy listopada. Szczepionki podaje się domięśniowo w mięsień naramienny lub podskórnice w tę okolice w przypadku osób dorosłych, lub domięśniowo w przednio-boczną część uda w przypadku niemowląt od 6. m.ż. i małych dzieci do 2-3. r.ż. (Makowiec-Dyrda 2019).

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

Tabela 11. Niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu przeciw grypie (Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2019).

Rozległość	NOP
Miejscowe	▪ ból, ▪ obrzęk i zaczerwienienie w miejscu podania szczepionki, ▪ naciek zapalny w miejscu wkłucia, powiększenie i tkliwość okolicznych węzłów chłonnych,

Rozległość	NOP
Ogólne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gorączka > 38°C, bóle mięśni, stawów i głowy, uczucie rozbicia – występują zazwyczaj po upływie 6–48 godzin od szczepienia i trwają 1–2 dni (częściej występują u osób szczepionych po raz pierwszy – głównie u małych dzieci), ▪ dreszcze, obrzęk Quinckego, napad astmy lub wstrząs anafilaktyczny – są to rzadko występujące reakcje związane najczęściej z nadwrażliwością na białko jaja kurzego, ▪ krwawienia po podaniu domięśniowym u osób z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ▪ zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (rzadko występujące).
NOP	niepożądany odczyn poszczepienny.

Przeciwwskazania do szczepienia przeciwko grypie dzielimy na czasowe (czyli stany wymagające zachowania szczególnej ostrożności i rozważenia z pacjentem, czy korzyści ze szczepienia przewyższają ryzyko ewentualnych niepożądanych odczynów poszczepiennych) oraz przeciwwskazania trwałe (*Makowiec-Dyrda 2019*). Poszczególne rodzaje przeciwwskazań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie (*Makowiec-Dyrda 2019*).

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

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

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 2019*).

Immunogenność szczepionek

Celem działania szczepionek jest zapewnienie czynnego uodpornienia przeciwko szczepom wirusa grypy. W kontekście omawianego patogenu wyróżnia się dwa podtypy wirusa grypy – dwa podtypy A i dwa podtypy B. Mechanizm działania szczepionek przeciwko grypie polega na wytworzeniu przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie kilku tygodni (ok. 2-3). Przeciwciała te neutralizują wirusy w przypadku kontaktu. Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hemaglutynacji (HAI, z ang. *hemagglutination-inhibition*) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane

jako miernik immunogenności szczepionki. Według niektórych doniesień miana przeciwciał anti-HA $\geq 1:40$ uznawane są jako miana chroniące przed grypą (*ChPL VaxigripTetra 2020*). Immunogenność w przypadku przeciwciał anti-HA obejmuje ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał anti-HA (GMT, z ang. *Geometric Mean Antibody Titer*); serokonwersji (odsetka pacjentów z czterokrotnym wzrostem miana przeciwciał anti-HA lub zmianą z miana niewykrywalnego na miano przeciwciał ≥ 40) oraz seroprotekcji (odsetek chorych z ochronnym mianem przeciwciał anti-HA ≥ 40); oraz stosunku średniej geometrycznej mian przeciwciał anti-HA (miana przed i po szczepieniu) – GMTR. EMA zaleca, aby obserwowane wartości u osób powyżej 60 roku życia wynosiły powyżej 30% w przypadku serokonwersji, 60% dla seroprotekcji i powyżej 2,0 dla GMTR; a u dorosłych w wieku 18-60 odpowiednio: $>40\%$, $>70\%$ i $>2,5$ (*EMA 1997*). FDA zmodyfikowało zalecenia EMA i wskazuje, że w ocenie należy potwierdzić, że w przypadku osób ≥ 65 roku życia dolny zakres 95% CI dla serokonwersji wynosi co najmniej 30%, a dla seroprotekcji – 60%, natomiast w wieku <65 rż (w tym populacja pediatryczna), odpowiednio: $\geq 40\%$ i $\geq 70\%$ (*FDA 2007*). Z uwagi na brak szczegółowych zaleceń dotyczących punktów odcięcia dla powyższych parametrów w populacji < 18 rż., przy analizie populacji pediatrycznej sugeruje się uwzględnienie wartości dla osób dorosłych.

W przypadku uodpornienia przeciwko grypie wyróżnia się pojęcie uodpornienia czynnego oraz biernego. Uodpornienie czynne polega na podaniu szczepionki. Uodpornienie bierne polega na podaniu dawki szczepionki kobiecie ciężarnej, która może chronić niemowlę od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy (*ChPL VaxigripTetra 2020*).

2.9.2 Inne formy profilaktyki

W okresach epidemicznych konieczne jest przestrzeganie ogólnych zasad higieny:

- przestrzeganie podstawowych zabiegów higienicznych tj. częste mycie rąk, niedotykanie oczu lub nosa rękami podczas pobytu poza domem, zasłanianie jednorazową chusteczką lub przedramieniem (a nie dłonią) nosa i ust w trakcie kaszlu i kichania, stosowanie maseczek ochronnych na usta i nos,
- unikanie miejsc publicznych/dużych zbiorowisk ludzkich,
- pozostawanie osób chorych na grypę w domu i ograniczenie do minimum kontaktów społecznych i towarzyskich przez 7 dni od wystąpienia objawów lub, jeśli trwają one dłużej do 24 godzin po ustąpieniu gorączki i ostrych objawów ze strony układu oddechowego (*Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2019*).

Profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych możliwe jest:

- w profilaktyce poekspozycyjnej (po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy) u osób nieszczepionych ze względu na przeciwwskazania do stosowania szczepionki, a narażonych na duże ryzyko ciężkiego przebiegu grypy lub powikłań pogrypowych lub
- w profilaktyce przed ekspozycją u osób narażonych na duże ryzyko powikłań w przypadku zachorowania (np. osób z immunosupresją), gdy zabezpieczenie ich przed zachorowaniem poprzez szczepienia nie jest możliwe (*Makowiec-Dyrda 2019*).

Należy jednak pamiętać, że stosowanie leczenia przeciwwirusowego nie zastępuje szczepień ochronnych (*Makowiec-Dyrda 2019*).

Szczególną formą profilaktyki grypy jest tzw. strategia kokonowa. Celem strategii kokonowej w odniesieniu do szczepień przeciw grypie jest ochrona nieuodpornionych noworodków i niemowląt przed tą chorobą poprzez zaszczepienie osób z ich najbliższego otoczenia – w tym przypadku dziadków. Chroniąc te osoby przed zachorowaniem, równocześnie zapobiega się zarażeniu niemowlęcia. Dodatkowym uzasadnieniem strategii kokonowej w przypadku grypy jest fakt, że żadna szczepionka przeciwko grypie nie jest zarejestrowana do stosowania u niemowląt do 6 miesiąca życia ze względu na małą immunogenność w tej grupie wiekowej. Ryzyko hospitalizacji z powodu grypy u niemowląt jest szczególnie duże, największe dotyczy dzieci do 6 miesiąca życia. W związku z tym niezbędne są skuteczne rozwiązania w celu zapewnienia ochrony tej szczególnie podatnej populacji. Wprowadzenie refundacji szczepień przeciw grypie przyczynia się do zastosowania strategii kokonowej (*Kuchar 2013*).

2.9.3 Wytyczne praktyki klinicznej

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki przeciwgrypowej przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (*Makowiec-Dyrda 2019*),
- Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (*Śliwiński 2014*),
- Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (*PTD 2019*),
- American Academy of Pediatrics (*AAP 2020*),
- Global Initiative for Asthma (*GINA 2020*),
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (*GOLD 2020*),

- Advisory Committee on Immunization Practices — United States (*ACIP 2019*),
- Join Committee on Vaccination and Immunisation (*JCVI 2018*);
- National Advisory Committee on Immunization (*NACI 2018*).
- The American College of Obstetricians and Gynecologists (*ACOG 2018*),
- Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (*AGIHO-DGHO 2018*),
- European Society of Cardiology (*ESC 2016*),
- American Academy of Emergency Medicine (*Abraham 2015*),
- American College of Cardiology/American Heart Association (*Amsterdam 2014, Fihn 2012*).
- Infectious Diseases Society of America (*Harper 2009*),

Data ostatniego wyszukiwania: 05.08.2020 r.

2.9.4 Wytyczne kliniczne krajowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty polskich towarzystw naukowych, które uwzględniają rekomendacje dotyczące szczepień przeciwko grypie - Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskie Towarzystwo Chorób Płuc oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

2.9.4.1 Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce

Wydane w 2019 r. wytyczne *Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce* wymieniają trzy metody profilaktyki grypy: stosowanie szczepień ochronnych, izolowanie pacjentów chorych na grypę i przestrzeganie zasad higieny oraz stosowanie leków przeciwwirusowych. Eksperti stwierdzają, iż najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciwgrypowej, która zawiera antygeny różnych szczepów wirusa grypy. Szczepienia przeciwko grypie należy wykonywać u osób zarówno ze wskazaniami medycznymi do szczepień, ale także ze względów epidemiologicznych – u osób, które z uwagi np. na charakter wykonywanej pracy mogą być źródłem rozprzestrzeniania się wirusa grypy (*Makowiec-Dyrda 2019*). Wskazania do szczepień podsumowano poniżej.

Tabela 13. Wskazania do szczepień wg wytycznych Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (*Makowiec-Dyrda 2019*).

Medyczne wskazania do szczepień	Epidemiologiczne wskazania do szczepień
<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci z chorobami przewlekłymi, ▪ osoby, które ze względu na wiek bądź inne względy me- 	<ul style="list-style-type: none"> Występują u osób, które mogą przenosić wirusa grypy na osoby ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań pogry-

Medyczne wskazania do szczepień	Epidemiologiczne wskazania do szczepień
<p>dyczne narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy:</p> <ul style="list-style-type: none"> o dzieci od 6. do 60. miesiąca życia (do ukończenia 5 lat), o dorośli > 55 rż; o pensjonariusze ośrodków opieki długoterminowej – bez względu na wiek; o kobiety w ciąży lub planujące ciążę; o chorujące dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 18. rż. (długotrwałe leczone salicylanami, dzieci z wrodzonymi wadami serca, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym); o osoby z przewlekłymi chorobami układu oddechowego (w tym z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, niewydolnością układu oddechowego); o osoby z przewlekłymi chorobami układu krążenia (w tym z chorobą niedokrwienną serca, po przebytym zawale serca, niewydolnością krążenia, wadami zastawkowymi serca); o osoby z chorobami nerek (w tym z niewydolnością nerek, nawracającym zespołem nerczycowym); o osoby z chorobami wątroby; o osoby z chorobami układu nerwowego; o osoby z chorobami metabolicznymi (w tym cukrzycą); o osoby z obniżoną odpornością (z pierwotnymi niedoborami odporności, z asplenią wrodzoną lub nabytą, dysfunkcją śledziony, po leczeniu immunosupresyjnym, przed przeszczepami tkanek i narządów wewnętrznych i po przeszczepach, z chorobami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytosą wrodzoną) o zakażeni HIV. 	<p>powych. Należą do nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdrowe dzieci od 6. miesiąca życia do 18. rż. ▪ osoby w wieku > 55 rż ▪ pracownicy służby zdrowia: lekarze, pielęgniarki i pozostały personel zakładów opieki zdrowotnej, ▪ pracownicy pomocy społecznej, pracownicy domów spokojnej starości i innych placówek sprawujących opiekę nad pensjonariuszami zarówno w zakładach opieki stacjonarnej, jak i w domach, ▪ osoby, których praca wymaga wielu kontaktów z ludźmi, np. handlowcy, nauczyciele, opiekunki w przedszkolach i żłobkach, ▪ osoby sprawujące opiekę nad dziećmi w wieku < 2 lat (szczególnie opiekujący się dziećmi do 6. miesiąca życia) oraz osobami starszymi lub chorymi przewlekle, ▪ osoby mieszkające wspólnie z chorującymi na choroby zwiększające ryzyko ciężkich powikłań grypy lub opiekujące się takimi chorymi; ▪ osoby przebywające w skupiskach (szkoły, internaty, domy dziecka).

Według autorów wytycznych w praktyce lekarza rodzinnego należy corocznie zalecać szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6. miesiąca życia. Rekomendowane jest stosowanie szczepionek czterowalentnych. Odporność poszczepienna rozwija się po około 14 dniach po zastosowaniu szczepionki i utrzymuje się około 6-12 miesięcy. Skuteczność szczepionki przeciwko grypie oceniana jest przez ekspertów na około 70-90% i zależy od podobieństwa między wirusem krążącym w populacji a wirusem szczepionkowym, stanu układu immunologicznego oraz wieku pacjenta (*Makowiec-Dyrda 2019*).

2.9.4.2 Polskie Towarzystwo Chorób Płuc

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono rekomendacje opublikowane w 2014 r. przez **Polskie Towarzystwo Chorób Płuc** dotyczące postępowania z pacjentami z rozpoznaniem przewlekłej

obturacyjnej choroby płuc. W zaleceniach wyróżniono również wytyczne dotyczące szczepienia przeciwko grypie w tej grupie chorych. Zdaniem autorów szczepienie przeciw grypie jest zalecane u wszystkich pacjentów z POChP, w szczególności w starszych grupach wiekowych. Szczepienia powinny być wytwarzane corocznie przed spodziewanym sezonem zachorowań ze względu na zmienność antygenową wirusa i krótkotrwałość odpowiedzi immunologicznej. Skład szczepów w szczepionce jest każdego roku dobierany w ten sposób, aby uodparniać przeciw szczepowi spodziewanemu w następnym sezonie. Szczepienia przeciw grypie zmniejszają częstość zaostrzeń, hospitalizacji oraz śmiertelność u chorych na POChP (Śliwiński 2014).

2.9.4.3 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

W wytycznych *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego* z 2019 r. dotyczących rekomendacji terapeutycznych pacjentów z cukrzycą zawarto również zalecenia dotyczące szczepień ochronnych. Wśród najważniejszych rekomendacji podkreślono, że każde dziecko chore na cukrzycę powinno być zaszczepione zgodnie z aktualnym programem szczepień ochronnych w Polsce. Ponadto, autorzy zalecają coroczne szczepienie dzieci powyżej 6. miesiąca życia i osób dorosłych przeciwko grypie (PTD 2019).

2.9.5 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.9.5.1 American Academy of Pediatrics

Odnaleziono rekomendacje *American Academy of Pediatrics* na rok 2020 r uwzględniające zalecane szczepienia dla dzieci i młodzieży do 18 rż. Wśród szczepionek uwzględnionych w harmonogramie szczepień przeciwko grypie wyróżniono szczepionki inaktywowane i żywe. W przypadku szczepionek inaktywowanych możliwe jest profilaktyczne podanie u dzieci od 6 miesiąca życia w formie corocznej prewencji 1 lub 2 dawkami. W przypadku dzieci od 7 – 18 rż. rekomenduje się jedną dawkę rocznie szczepionki inaktywowanej. W przypadku szczepionek atenuowanych profilaktykę można rozpocząć dopiero od 2-3 rż (1-2 dawki). Coroczne podanie 1 dawki szczepionki atenuowanej zalecane w grupie wiekowej 7-18. Autorzy rekomendacji zwracają uwagę, że szczepionka inaktywowana może być stosowana zgodnie z harmonogramem niezależnie od schorzeń i stanów współistniejących. Z kolei, w przypadku szczepionki atenuowanej, przeciwwskazaniem do jej zastosowania jest: ciąża, obniżona odporność (w tym zakażenie HIV), wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, implant ślimakowy, asplenia oraz niedobór dopełniacza. Ponadto, w niektórych przypadkach jak np. niewydolność nerek (schyłkowa lub w trakcie hemodializ), niewydolność serca lub przewlekła choroby płuc, przewlekła niewydolność

wątroby oraz cukrzyca możliwe jest podanie szczepionki pod warunkiem, że korzyści przewyższają ryzyko zdarzeń niepożądanych (AAP 2020).

2.9.5.2 Global Initiative for Asthma

Według autorów wytycznych *Global Initiative for Asthma* z 2020 r. uwzględniających postępowanie w przypadku astmy oskrzelowej zachorowanie na grypę istotnie pogarsza przebieg choroby wpływając na występowanie zaostrzeń astmy. Podkreśla się kluczową rolę corocznego szczepienia przeciw grypie wśród pacjentów z astmą (GINA 2020).

2.9.5.3 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Rekomendacje dotyczące postępowania z pacjentami z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc z 2020 r. opracowane przez towarzystwo *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* również zawierają zalecenia dotyczące szczepień przeciwko grypie. Ekspertki rekomendują coroczne szczepienie wśród chorych z POChP z uwagi na redukcję częstości występowania zakażeń dróg oddechowych wymagających hospitalizacji (GOLD 2020).

2.9.5.4 Advisory Committee on Immunization Practices — United States

W 2019 r. eksperci *Advisory Committee on Immunization Practices* opublikowali rekomendacje uwzględniające sezonowe zastosowanie szczepienia przeciw grypie w populacji pacjentów pediatrycznych, młodzieży oraz dorosłych. Autorzy wytycznych zalecają zastosowanie corocznego szczepienia przeciwko grypie wśród wszystkich osób w wieku ≥ 6 mies., u których nie odnotowuje się przeciwwskazań do podania szczepionki. W dokumencie nie wyodrębniono konkretnego produktu zalecanego do stosowania w pierwszej kolejności. Ogółem, rekomenduje się podanie szczepionki na początku października. W przypadku dzieci w wieku do 6 miesięcy do 8 roku życia, które wymagają dwóch dawek szczepionki, pierwsza dawka powinna być podana jak najszybciej, tak aby druga dawka była podana pod koniec października (konieczna przerwa między dawkami to ≥ 4 tygodnie). Szczepienie przeciwko grypie jest szczególnie istotne w populacji pacjentów z grupy ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i rozwoju komplikacji, w tym u pacjentów:

- w wieku od 6 do 59 miesięcy;
- w wieku ≥ 50 rż;

- dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami płuc (w tym astmą), sercowo-naczyniowymi (z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego), nerek, wątroby, neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi (w tym cukrzycą);
- z niedoborami odporności niezależnie od przyczyny (w tym wynikającymi z zastosowanego leczenia lub infekcji HIV);
- w ciąży lub planujących ciążę;
- dzieci i młodzieży (od 6 miesiąca do 18 roku życia) leczonych aspiryną lub preparatami zawierającymi salicylany, u których jest ryzyko wystąpienia zespołu Rey'a po infekcji wirusem grypy;
- rezydenci domów pomocy społecznej i innych placówek długoterminowej opieki;
- Indian Amerykańskich oraz ludności Alaski;
- z otyłością olbrzymią (BMI \geq 40).

Zdaniem komitetu ACIP szczepienia przeciwko grypie powinny być również udostępniane osobom z grupy ryzyka wynikającego z możliwości kontaktu z osobami chorymi na gripę. Wśród osób, które powinny być corocznie szczepione wyróżniono: pracowników służby zdrowia, opiekunów dzieci, opiekunów osób narażonych na wysokie ryzyko poważnych konsekwencji grypy. Autorzy wytycznych zalecają ponadto szczepienia u kobiet w ciąży i połogu oraz planujących ciążę. Podkreśla się, że żywe, atenuowane szczepionki nie mogą być stosowane w tej grupie pacjentek. Szczepienie może być zastosowane na każdym etapie ciąży przed lub w trakcie sezonu grypowego (ACIP 2019).

2.9.5.5 Join Committee on Vaccination and Immunisation

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

- dzieci w wieku 2-9 lat (do dnia 31 sierpnia 2018 r.),
- dzieci w wieku szkolnym uczęszczających do szkół podstawowych,
- osób > 6 m.ż. do < 65 r.ż. z grup ryzyka: z przewlekłą (długotrwałą) chorobą układu oddechowego, tj. ciężka astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) lub zapalenie oskrzeli; przewlekłą chorobą serca, tj. niewydolność serca; przewlekłą chorobą nerek stopnia III, IV lub V, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą neurologiczną, tj. choroba Parkinsona lub chorobą neuronów ruchowych lub niepełnosprawnością intelektualną, cukrzycą, dysfunkcją

śledzony lub asplenią, osłabionym układem odpornościowym z powodu chorób (tj. HIV / AIDS) lub leczenia (tj. leczenie przeciwnowotworowe), chorobliwie otyłych (BMI \geq 40),

- kobiet w ciąży,
- osób \geq 65 r.ż.,
- osób przebywających w domach opieki długoterminowej,
- opiekunów,
- pracowników służby zdrowia (GB 2019).

Eksperti JCVI zalecają, aby wszystkim dzieciom bez przeciwwskazań do szczepienia podawać jako szczepionkę z wyboru czterowalentną szczepionkę żywą atenuowaną (QLAIV). Eksperti zwracają uwagę, iż od momentu wprowadzenia szczepionek LAIV do programu szczepień skuteczność szczepienia (laboratoryjnie potwierdzone przypadki grypy) jest dobra – przykładowo w sezonie grypowym 2016/17 wyniosła ona 65,8%, co mieści się w zakresie wartości spodziewanych dla tych szczepionek. Z uwagi na pozytywny efekt, jaki wywierają szczepienia wśród dzieci na całą populację (zwiększenie odporności populacyjnej) eksperci JCVI rekomendują podjęcie działań mających na celu zwiększenie wszechpialności w tej grupie wiekowej. Dodatkowo, jak podkreślają eksperci dobra skuteczność u dzieci występuje już po podaniu jednej dawki szczepienia. Donosowa forma szczepienia sprawia, że szczepionki LAIV są powszechnie akceptowane przez dzieci, rodziców i opiekunów, a ze względu na replikację wirusa w drogach oddechowych naśladującą naturalną drogę zakażenia może ona wywoływać wyższy poziom odpowiedzi immunologicznej niż szczepionki inaktywowane (GB 2019).

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

Tabela 14. Szczepienia rekomendowane w poszczególnych grupach wiekowych w Wielkiej Brytanii (GB 2019, NHS 2018).

Wiek dzieci	Czy dziecko należy do grupy ryzyka? ¹	Czy istnieją medyczne przeciwwskazania do szczepienia LAIV?	QLAIV	QIV
6 m.ż. – 2 lat	TAK	nd.	- ²	+
	NIE	nd.	- ²	-
2-3 lat	TAK	TAK	-	+
		NIE	+	-

Wiek dzieci	Czy dziecko należy do grupy ryzyka? ¹	Czy istnieją medyczne przeciwwskazania do szczepienia LAIV?	QLAIV	QIV
4-9 lat	NIE	nd.	+	-
	TAK	TAK	-	+
		NIE	nd.	+
	NIE	nd.	+	-
10-18 lat	TAK	TAK	-	+
		NIE	+	-
	NIE	nd.	-	-

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

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

2.9.5.6 National Advisory Committee on Immunization

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

- osoby z grup ryzyka wystąpienia powikłań lub hospitalizacji związanych z grypą:
 - wszystkie dzieci w wieku 6- 59 miesięcy,
 - wszystkie kobiety w ciąży, dorosłych i dzieci z następującymi chronicznymi schorzeniami: zaburzeniami pracy serca lub płuc (w tym dysplazją oskrzelowo-płucną, mukowiscydozą i astmą), cukrzycą i innymi chorobami metabolicznymi, nowotworami, obniżoną odpornością (ze względu na chorobę podstawową, stosowane leczenie lub oba), chorobami nerek, niedokrwistością lub hemoglobinopatią, schorzeniami neurologicznymi lub neurorozwojowymi, chorobliwą otyłością (wskaźnik masy ciała [BMI] 40 i więcej) oraz dzieci i nastolatki (w wieku od 6 m.ż. do 18 lat) leczone przez dłuższy czas kwasem acetylosalicylowym, ze względu na potencjalne związane z grypą zwiększenie ryzyka rozwoju zespołu Reye'a,
 - osoby w każdym wieku, które są mieszkańcami domów opieki i innych placówek opieki długoterminowej,
 - osoby w wieku ≥ 65 lat,
 - ludność rdzenną,
- osoby stanowiące źródło zakażenia dla osób o wysokim ryzyku ich rozwoju:

- pracowników opieki zdrowotnej i opiekunów w zakładach i społecznościach, które dzięki swoim działaniom są w kontakcie z osobami z wysokim ryzykiem powikłań grypy,
- osoby (dorośli i dzieci) w kontakcie domowym z osobami z wysokim ryzykiem powikłań grypy (niezależnie od tego, czy osoby o wysokim ryzyku były szczepione),
- osoby sprawujące regularną opiekę nad dziećmi w wieku ≥ 59 miesięcy, czy to w domu, czy poza nim,
- osoby świadczące usługi w zamkniętych lub względnie zamkniętych środowiskach osobom o wysokim ryzyku (np. załoga na statku),
- inne:
 - osoby zapewniające podstawowe usługi społeczne,
 - osoby mające bezpośredni kontakt podczas uboju ze zwierzętami zakażonymi ptasią grypą (Vaudry 2018).

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

Tabela 15. Rekomendacje NACI odnoszące się do preparatów dostępnych do stosowania u dzieci (Vaudry 2018).

Grupa wiekowa	TIV bez adiuwantu	TIV z adiuwantem	QIV bez adiuwantu	QLAIV
6-23 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> ● Fluviral1 0,5 ml ● Agriflu1 0,5 ml 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fluad Pediatric 0,25 ml 	<ul style="list-style-type: none"> ● Flulaval® Tetra¹ 0,5 ml ● Fluzone Quadrivalent¹ 0,5 ml 	-
2-8 lat	<ul style="list-style-type: none"> ● Fluviral1 0,5 ml ● Agriflu1 0,5 ml ● Influvac2 0,5 ml 	-	<ul style="list-style-type: none"> ● Flulaval® Tetra¹ 0,5 ml ● Fluzone Quadrivalent¹ 0,5 ml 	<ul style="list-style-type: none"> ● FluMist® Quadrivalent 0,2 ml (0,1 ml podawane do każdego z nozdrzy)
9-17 lat	<ul style="list-style-type: none"> ● Fluviral1 0,5 ml ● Agriflu1 0,5 ml ● Influvac2 0,5 ml 	-	<ul style="list-style-type: none"> ● Flulaval® Tetra¹ 0,5 ml ● Fluzone Quadrivalent¹ 0,5 ml 	<ul style="list-style-type: none"> ● FluMist® Quadrivalent 0,2 ml (0,1 ml podawane do każdego z nozdrzy)

1 u dzieci ≥ 6 m.ż.;

2 u dzieci ≥ 3 r.ż.;

2.9.5.7 American College of Obstetricians and Gynecologists'

W rekomendacjach ginekologów i położników *American College of Obstetricians and Gynecologists'* uwzględniono zalecenia dotyczące szczepienia kobiet w ciąży. Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie z 2018 r. szczepienie przeciwko grypie jest rekomendowane wszystkim kobietom w ciąży planującym ciążę. Każda z dopuszczonych do obrotu, inaktywowanych szczepionek przeciwko grypie może być zastosowana w tej grupie pacjentek. Podkreśla się korzyści z zastosowania szczepionek wśród pacjentek w ciąży, które oprócz ochrony własnej zapewniają także bierną immunizację rozwijającym się płodom, dzięki czemu w pierwszych miesiącach życia noworodki są chronione przeciwciałami matczynymi (ACOG 2018).

2.9.5.8 Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology

Wytyczne *Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology* dotyczące profilaktyki przeciwwirusowej prowadzonej wśród pacjentów onkologicznych zalecają stosowanie szczepionek przeciw grypowym wszystkim chorym poddawanym chemioterapii, terapii rytuksymabem, alemtuzumabem, inhibitorami proteasomów, analogami puryn oraz po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (Sandherr 2015).

2.9.5.9 European Society of Cardiology

W zaleceniach *European Society of Cardiology* dotyczących prewencji choroby sercowo-naczyniowej wydanych w 2016 r. rekomenduje się coroczne szczepienia przeciw grypie wszystkim osobom z chorobą sercowo-naczyniową (klasa zalecenia: IIb, poziom dowodów: C), uzasadniając decyzję faktem, iż w sezonie grypowym zwiększa się ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego np. zawału serca lub udaru (ESC 2016).

2.9.5.10 American Academy of Emergency Medicine

Wytyczne *American Academy of Emergency Medicine* zalecają przekazywanie informacji na temat szczepień przeciw grypie lekarzom pracującym w szpitalnych oddziałach ratunkowych wszystkim osobom powyżej 6 m.ż.. Jeżeli do szpitalnego oddziału ratunkowego zgłasza się niezaszczepiony pacjent, a oddział ten posiada odpowiednie zasoby, należy zaoferować takiej osobie możliwość zaszczepienia. W

innym przypadku należy pacjenta skierować do jego lekarza prowadzącego lub przychodni (poziom rekomendacji: B) (*Abraham 2015*).

2.9.5.11 American College of Cardiology/American Heart Association

Podobnie wytyczne *American College of Cardiology/American Heart Association* zalecają coroczne szczepienie przeciw grypie pacjentom z chorobami krążenia (poziom dowodów: C) (*Amsterdam 2014*) i stabilną chorobą niedokrwienną serca (poziom dowodów: B) (*Fihn 2012*).

2.9.5.12 Infectious Diseases Society of America

Zgodnie z zaleceniami *Infectious Diseases Society of America* najlepszą metodą zapobiegania zakażeniu grypą są szczepienia przeciwko grypie, jednak możliwe jest również zastosowanie terapii przeciwwirusowej. Corocznie szczepieniu należy poddać osoby szczególnie narażone na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych oraz osoby pozostające z nimi w bliskim kontakcie, a także wszystkich pracowników medycznych. W wytycznych zwrócono ponadto uwagę, że szczepionki żywe, atenuowane nie powinny być stosowane u osób przyjmujących leczenie antywirusowe (*Harper 2009*).

2.9.6 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Podsumowując, odnaleziono 15 dokumentów stanowiących wytyczne praktyki klinicznej uwzględniające szczepienie przeciwko grypie. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano trzy dokumenty polskich ekspertów oraz 12 rekomendacji zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych. W tabeli poniżej podsumowano zalecenia dotyczące szczepienia przeciwko grypie.

Tabela 16. Zalecenia dotyczące szczepienia przeciwko grypie.

Towarzystwo	Data	Rekomendacja
Wytyczne krajowe		
<i>Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce</i>	2019	Rekomenduje się coroczne szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6. miesiąca życia.
<i>Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc</i>	2014	Rekomenduje się szczepienie przeciwko grypie u wszystkich pacjentów z POChP, w szczególności w starszej grupie wiekowej.
<i>Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego</i>	2019	Rekomenduje się coroczne szczepienie przeciwko grypie u wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę.
Wytyczne zagraniczne		
<i>American Academy of Pediatrics</i>	2020	Rekomenduje się szczepienia przeciwko grypie dla dzieci i młodzieży do 18 rż. W przypadku szczepionek inaktywowanych możliwe jest zastosowanie od 6 miesiąca życia.

Towarzystwo	Data	Rekomendacja
<i>Global Initiative for Asthma</i>	2020	Rekomenduje się szczepienie przeciwko grypie u pacjentów z astmą oskrzelową.
<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>	2020	Rekomenduje się szczepienie przeciwko grypie u pacjentów z POChP.
<i>Advisory Committee on Immunization Practices — United States</i>	2019	Rekomenduje się coroczne szczepienie przeciwko grypie u pacjentów pediatrycznych, młodzieży i dorosłych od 6 miesiąca życia.
<i>Join Committee on Vaccination and Immunisation</i>	2018	Rekomenduje się zastosowanie szczepienia u dzieci w wieku 2-9 lat, szkolnym uczęszczających do szkół podstawowych, osób > 65 rż do < 65 rż z grup ryzyka, kobiet w ciąży oraz osób ≥ 65 lat, przebywających w domach opieki, opiekunów oraz pracowników służby zdrowia.
<i>National Advisory Committee on Immunization</i>	2018	Rekomenduje się zastosowanie szczepienia przeciwko grypie wśród dzieci od 6 do 59 miesiąca życia, kobiet w ciąży, osób z grupy ryzyka, osób w wieku ≥ 65 lat oraz ludności rdzennej, a także osobom stanowiącym źródło zakażenia dla innych.
<i>The American College of Obstetricians and Gynecologists</i>	2018	Rekomenduje się szczepienie przeciwko grypie u kobiety w ciąży.
<i>Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology</i>	2018	Rekomenduje się szczepienie przeciwko grypie pacjentom onkologicznym poddawanych chemioterapii.
<i>European Society of Cardiology</i>	2016	Rekomenduje się coroczne szczepienia przeciwko grypie osobom z chorobami sercowo-naczyniowymi.
<i>American Academy of Emergency Medicine</i>	2015	Zaleca się przekazywanie informacji na temat szczepień przeciw grypie lekarzom pracującym w szpitalnych oddziałach ratunkowych wszystkim osobom powyżej 6 m.ż..
<i>American College of Cardiology/American Heart</i>	2012 2014	Rekomenduje się coroczne szczepienie przeciwko grypie pacjentom z chorobami układu krążenia.
<i>Infectious Diseases Society of America</i>	2009	Zaleca się szczepienie przeciwko grypie.

2.9.7 Opcje terapeutyczne finansowane w warunkach polskich

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w Polsce refundacją w ramach profilaktyki zachorowania na grypę objęty jest produkt VaxigripTetra. Produkt leczniczy VaxigripTetra stanowi czterowalentną szczepionkę inaktywowaną przeciwko grypie, która od lipca 2018 r. jest refundowana w warunkach polskich w ramach zastosowania jako 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. Ustanowiony poziom odpłatności dla niniejszej technologii wynosi 50% (MZ 18/02/2020).

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

VaxigripTetra

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie

Tabela 17. Szczepionki przeciw grypie dopuszczone do obrotu w Polsce.

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Rodzaj procedury	Ważność pozwolenia	Wskazanie rejestracyjne
QLAIV				
Fluenz Tetra®	AstraZeneca AB	CEN	nd.	Zapobieganie grypie <u>u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat.</u>
QIV				
Fluarix Tetra	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	MRP	2023-08-29	Fluarix Tetra jest zalecany do czynnego uodparniania osób dorosłych i <u>dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia</u> w celu zapobiegania zachorowaniu na grypę wywołaną przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce.
Influvac Tetra	Mylan IRE Healthcare Ltd	DCP	2022-09-14	Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Influvac Tetra jest wskazany dla osób dorosłych i <u>dzieci w wieku od 3 lat.</u>
VaxigripTetra	Sanofi Pasteur	DCP	2021-11-13	Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych i <u>dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia</u> w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce.
TIV ¹				
Influvac	Mylan Healthcare Sp. z o.o.	NAR	bezterminowe	Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Influvac jest wskazany dla osób dorosłych i <u>dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia.</u>
Prefleucel	Nanotherapeutics Bohumil S.r.o.	MRP	2020-10-07	Profilaktyka grypy u dorosłych i osób w podeszłym wieku.

CEN procedura scentralizowana ustanowiona na mocy Rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 roku pozwala na dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu na terenie wszystkich krajów Unii Europejskiej oraz krajów EFTA – stronie umowy o EOG: Islandii, Norwegii i Lichtensteinie. Wniosek o dopuszczenie do obrotu rozpatrywany jest przez Europejską Agencję Leków (EMA), natomiast decyzję w tej sprawie wydaje Komisja Europejska na podstawie opinii naukowej Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP);

DCP procedura zdecentralizowana (z ang. *Decentralized Procedure*) stosowana jest gdy wnioskowany produkt leczniczy nie został jeszcze dopuszczony w żadnym z państw członkowskich UE. W takim przypadku podmiot odpowiedzialny wskazuje państwo referencyjne, którego rolą będzie sporządzenie raportu oceniającego. Państwa zainteresowane wydają swoją decyzję na podstawie raportu oceniającego przygotowanego przez państwo referencyjne;

MRP procedura wzajemnego uznania (z ang. *Mutual Recognition Procedure*) stosowana jest w przypadku gdy dany produkt leczniczy został już dopuszczony do obrotu w jednym z państw członkowskich UE (państwo referencyjne) i podmiot odpowiedzialny chce go zarejestrować w kolejnym państwie UE (państwo zainteresowane);

NAR procedura narodowa, w ramach której produkty lecznicze dopuszczane są do obrotu w oparciu o przepisy ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 z zm.) oraz w oparciu o rozporządzenia wykonawcze do tej ustawy;

1 zgodnie z informacjami opublikowanymi na portalu <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> w Polsce dopuszczone do obrotu były także produkty lecznicze Fluarix i Vaxigrip, jednak ich pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wygasły (odpowiednio 2018-11-19 i 2018-06-14).

Zgodnie z informacjami opublikowanymi przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w sezonie grypowym 2018/2019 na rynku dostępne były następujące szczepionki przeciw grypie: szczepionki QIV – VaxigripTetra, Influvac Tetra oraz TIV – Influvac (PZH 2018),

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

Obecnie ze środków publicznych w ramach budżetu państwa (NFZ i Ministerstwa Zdrowia) pełnym finansowaniem objęte są wyłącznie rekomendowane szczepienia obowiązkowe zdefiniowane w Programie Szczepień Ochronnych (PSO). Wytyczne zawarte w najnowszym PSO na rok 2020 klasyfikują szczepienie przeciwko grypie jako świadczenie zalecane ze wskazań klinicznych lub indywidualnych,

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

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

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

Projekty programów polityki zdrowotnej podlegają opiniowaniu przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, a następnie wytworzony w toku oceny raport szczegółowy przekazywany jest

Radzie Przejrzystości przygotowującej opinię w sprawie zasadności realizacji projektu programu polityki zdrowotnej. W oparciu o wyżej wymienione dokumenty przygotowywana jest opinia Prezesa Agencji, która jest następnie przekazywana do jednostki samorządu terytorialnego i zamieszczana na stronie internetowej AOTMiT w zakładce Biuletynu Informacji Publicznej (AOTMiT 2017).

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

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

Tabela 18. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce (Ernst & Young 2013, MZ 2008).

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

3 Wybór populacji docelowej

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

4.1.1 [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 20. [REDACTED]

Grupa wiekowa	Obecność ≥ 1 schorzenia (SE)	Osoby z upośledzeniem odporności	Najczęstsze schorzenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 21. [Redacted]

Grupa wiekowa	Osoby z upośledzeniem odporności	Liczebność populacji ogólnej (GUS)	Liczebność populacji wysokiego ryzyka
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.1.2 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.1.3 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 22. [Redacted text]

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

[Redacted text block]

5 Opis interwencji – VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana)

Produktu leczniczy VaxigripTetra stanowi czterowalentną, inaktywowaną szczepionkę przeciwko grypie, która po raz pierwszy została dopuszczona do obrotu na terenie UE w 2016 r. Szczepionka zapewnia wytworzenie przeciwciał przeciwko hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO (*ChPL VaxigripTetra 2020*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego VaxigripTetra z dnia 03.2020 (*ChPL VaxigripTetra 2020*).

Tabela 23. Opis ocenianej interwencji – VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sanofi Pasteur 14 Espace Henry Vallée 69007 Lyon, Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	23540
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2016
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	03.2020 r.

VaxigripTetra

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie

Grupa farmakoterapeutyczna	Szczepionka przeciw grypie
Kod ATC	J07BB02
Dostępne preparaty	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Szczepionka VaxigripTetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce. Szczepionka VaxigripTetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition - HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anti-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anti-HA $\geq 1:40$ uznawane jako miana przeciwciał chroniące przed grypą stwierdzano do 50% osób badanych. Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO. Coroczne szczepienie szczepionką VaxigripTetra nie było oceniane. Jednakże w oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Nie dotyczy.</p>
Wskazanie	<p>Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia, - bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>W oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p>Dorośli: jedna dawka 0,5 ml. Dzieci i młodzież</p>

Przeciwwskazania

- Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach.
- Niemowlęta poniżej 6 miesięcy życia: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki VaxigripTetra (czynne uodpornienie) nie zostało określone. Brak dostępnych danych. Bierne uodpornienie: podanie jednej dawki 0,5 ml kobietom w ciąży może chronić niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy, jednak nie wszystkie z tych niemowląt będą chronione

Sposób podawania

Szczepionkę podaje się jako wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne.

Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, lub mięsień naramienny u dzieci od 36. miesiąca życia i u dorosłych.

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w ilościach śladowych, taki jak pozostałość jaja (albumina jaja kurzego, białka kurze), neomycyna, formaldehyd i octoxynol-9.

Szczepienie powinno być odroczone u pacjentów z chorobą przebiegającą z umiarkowaną lub wysoką gorączką, lub ostrą chorobą.

Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki VaxigripTetra donaczyniowo.

Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, ta szczepionka powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Omdlenie (zasłabnięcie) może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.

Szczepionka VaxigripTetra jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana.

Tak jak inne szczepionki, VaxigripTetra może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.

Bierne uodpornienie: nie wszystkie niemowlęta poniżej sześciu miesięcy życia, urodzone przez kobiety szczepione podczas ciąży, będą chronione

U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.

Szczepionka VaxigripTetra zawiera potas i sód Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) i sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu” i „wolną od sodu”.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Produkt leczniczy VaxigripTetra stanowi czterowalentną szczepionkę inaktywowaną przeciwko grypie, która od lipca 2018 r. jest refundowana w warunkach polskich w ramach zastosowania jako 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. Uстановiony poziom odpłatności dla niniejszej technologii wynosi 50% (MZ 18/02/2020).

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy VaxigripTetra był oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2017 r. we wskazaniu do stosowania w ramach czynnego uodpornienia osób dorosłych po ukończeniu 65 rż w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B. W opinii Rady Przejrzystości finansowanie powyższej interwencji jest zasadne w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego na receptę i wydawanie do za odpłatnością w wysokości 50%. Rada Przejrzystości wskazała na konieczność zastosowania mechanizmów podziału ryzyka obniżających koszty dla pacjenta i płatnika publicznego. Podobnie, zdaniem Prezesa AOTMiT objęcie refundacją produktu VaxigripTetra jest rekomendowane po wprowadzeniu instrumentu podziału ryzyka oraz znaczącego obniżenia ceny (AOTMiT 137/2017). Od lipca 2018 r. produkt leczniczy został objęty refundacją w warunkach polskich w analizowanym wskazaniu. Ustanowiony poziom odpłatności wynosi 50% (MZ 18/02/2020).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego VaxigripTetra w zapobieganiu zachorowaniu na grypę przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

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

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego VaxigripTetra odnaleziono na stronach: PBAC i HAS. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 05.08.2020 r.

Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego VaxigripTetra.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC)	-	-	-
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	2019	pozytywna	Komitet PBAC uznaje za zasadne uwzględnienie na liście refundacyjnej produktu leczniczego VaxigripTetra wśród pacjentów w wieku do 6 mies. do <5 rż oraz wśród chorych z grupy ryzyka wystąpienia powikłań infekcji grypy (szczegóły w tekście poniżej).
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG)	-	-	-
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)	-	-	-
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	2018	pozytywna	Rada Przejrzystości agencji HAS uważa za zasadne objęcie refundacją ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu z poziomem finansowania wynoszącym 65% (szczegóły w tekście poniżej).
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	-	-	-
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	-	-	-
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)	-	-	-
Europa	<i>European Network for Health Technology Assessment</i> (EUnetHTA)	-	-	-

Australijski komitet *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* wnioskował w 2019 r. o uwzględnienie produktu leczniczego VaxigripTetra na liście leków refundowanych w ramach programu NIP (z ang. *National Immunisation Program*) w zastosowaniu w ramach profilaktyki sezonowego zachorowania na grypę u pacjentów w wieku od 6 miesiąca życia do < 5 rż., którzy aktualnie nie są w programie NIP. Ponadto, wnioskowano również o uwzględnienie szczepionki VaxigripTetra w ramach profilaktyki sezonowego zachorowania na grypę u osób z grupy ryzyka w tym osób w wieku ≥ 65 lat, osób w wieku ≥ 6 mies. z grupy ryzyka wystąpienia komplikacji po zakażeniu wirusem grypy, Aborygeni i ludność wyspy Cieśniny Torresa w wieku ≥ 6 mies oraz kobiety w ciąży. W opinii komisji PBAC uwzględnienie produktu VaxigripTetra na listach leków refundowanych jest słuszne. Swoją decyzję oparto na doniesieniach naukowych wskazujących na istotną skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu do placebo. Ponadto, w populacji pacjentów 6 mies. – 5 rż interwencja okazała się efektywna kosztowo. W porównaniu do innych szczepionek czterowalentnych produkt VaxigripTetra jest nie gorszy (*non-inferior*) przy analogicznym dawkowaniu (PBAC 2019).

W 2018 r. francuski komitet *Haute Autorite de Sante* poddał ocenie produkt leczniczy VaxigripTetra we wskazaniu rejestracyjnym czyli u dorosłych i dzieci od 6. miesiąca życia w celu zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A i dwa typy wirusa grypy B. W momencie tworzenia raportu VaxigripTetra był dopuszczony do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat. Rozszerzenie wskazań na dzieci od 6 miesiąca życia opiera się na danych dotyczących immunogenności, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawionego w badaniu GQM05 przeprowadzonego wśród zdrowych niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 35 miesiąca życia, wcześniej nieszczepionych. Zdaniem ekspertów, biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące efektywności klinicznej szczepionki VaxigripTetra oczekuje się, że oceniana interwencja będzie miała korzystny wpływ na zachorowalność i śmiertelność niemowląt i dzieci zagrożonych powikłaniami grypy. W konsekwencji wydaje się, że VaxigripTetra w analizowanej populacji docelowej pomoże zaspokoić medyczne potrzeby w zakresie zapobiegania tej infekcji i jej powikłaniom. Podsumowując, Rada Przejrzystości agencji HAS uważa za zasadne objęcie refundacją ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu z poziomem finansowania wynoszącym 65% (HAS 2018).

7 Dobór komparatorów

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

8 Dobór punktów końcowych

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

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

Zgodnie z podejściem zaaprobowanym przez organy rejestracyjne (EMA i FDA) w przypadku uwzględnienia szczepionek inaktywowanych ocenę immunogenności szczepionek przeprowadza się dla każdego zawartego w szczepionce szczepu. Należy uwzględnić badanie swoistych poziomów miana przeciwciał przeciw hemaglutyninie w teście hamowania hemaglutynacji (HAI, z ang. *Hemagglutination-Inhibition*) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (w przypadku osób starszych w 21 dniu), które nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki oraz test seroneutralizacji, oceniający funkcjonalne przeciwciała, zazwyczaj przeprowadzany jako ocena zdolności do hamowania namnażania wirusa grypy.

Dodatkowo należy podkreślić, że wytyczne opracowane przez organy rejestracyjne szczegółowo definiują kryteria oceny immunogenności w przypadku szczepionek inaktywowanych u osób dorosłych, podczas gdy informacje dotyczące populacji dzieci, a także szczepionek żywych atenuowanych są niepełne (*EMA 2016, EMA 2017, FDA 2007*).

Zgodnie z zaleceniami EMA (*EMA 2017*) i FDA (*FDA 2007*) ocenę immunogenności szczepionek przeprowadza się dla każdego zawartego w szczepionce szczepu. Należy uwzględnić badanie swoistych poziomów miana przeciwciał przeciw hemaglutyninie w teście hamowania hemaglutynacji (HAI, z ang. *Hemagglutination-Inhibition*) po podaniu szczepionek przeciw grypie, które nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki oraz test seroneutralizacji, oceniający funkcjonalne przeciwciała, zazwyczaj przeprowadzany jako ocena zdolności do hamowania namnażania wirusa grypy.

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

- **średniej geometrycznej miana przeciwciał anty-HA przed i po szczepieniu** (ang. *geometric mean antibody titer* – GMT) oraz krotności przyrostu średnich geometrycznych (miana po szczepieniu w odniesieniu do miana przed szczepieniem) – GMFR (ang. *geometric mean fold rise*),
- **serokonwersji/seroodpowiedzi** (ang. *seroconversion/seroprotection*), gdzie serokonwersję definiowano jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych u osób seronegatywnych przed szczepieniem (bez wykrywalnego miana przeciwciał), a seroodpowiedź jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych u osób nie-seronegatywnych;
- **seroprotekcji** – wystąpienie miana przeciwciał ≥ 32 . Należy zaznaczyć, że ten punkt końcowy ma nieokreślone znaczenie w przypadku szczepionek żywych, gdzie do rozwoju odporności dochodzi przez odpowiedź komórkową i nieswoistą związaną z błonami śluzowymi, a nie jak w przypadku szczepionek inaktywowanych, przez odpowiedź humoralną (*Basha 2011, Belshe 2000, Forrest 2008, He 2006, Treanor 1999*). Ponadto ocena seroprotekcji jest stosowana u dorosłych, natomiast u dzieci nie ma zastosowania, także w przypadku szczepionek inaktywowanych (*Black 2011*).

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

Zalecenia organów rejestracyjnych zwracają jednak uwagę na liczne ograniczenia dotyczące możliwości oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek (*EMA 2017, FDA 2007*). Należy bowiem mieć na uwadze, że w badaniu klinicznym większość zarejestrowanych w trakcie jednego lub kilku sezonów epidemicznych zachorowań na grypę będzie dotyczyła dominującego w tym sezonie szczepu wirusa, zatem nie będzie możliwa w jednym badaniu kliniczna ocena skuteczności wobec wszystkich zawartych w szczepionce szczepów. Jeżeli badanie będzie przeprowadzone w sezonie, w którym dopasowanie rekomendowanych szczepów zawartych w szczepionce do tych krążących nie jest optymalne, nie będzie możliwe wykazanie skuteczności szczepionki na poziomie istotnych kli-

nicznie punktów końcowych. Podobnie, gdy badanie będzie prowadzone w sezonie bez epidemii grypy w populacji (w takim przypadku niska częstość zdarzeń będzie uniemożliwiała ocenę statystyczną większości klinicznych punktów końcowych, zwłaszcza śmiertelności, lub wymagałaby ekstremalnie dużych liczebności obserwowanej populacji). Dodatkowo eksperci organów rejestracyjnych zwracają uwagę na uwarunkowania epidemiologiczne, przez co trudno a priori oszacować liczbę sezonów wymaganych do obserwacji w badaniu klinicznym, ze względu na trudne do przewidzenia dopasowanie rekomendowanych szczepów i występowanie okresów zwiększonej zachorowalności w populacji (EMA 2017). Podobnie FDA dostrzega, że uwzględnienie w porównawczych badaniach klinicznych z oceną klinicznie istotnych punktów końcowych niektórych grup pacjentów może być utrudnione i w tych populacjach ocena skuteczności klinicznej może być oparta na odpowiedniej ocenie immunogenności (FDA 2007), zwłaszcza, że wystąpienie istotnej odpowiedzi immunologicznej jest skorelowane dodatkowo z poziomem ochrony przed zachorowaniem na grypę (Beyer 2004, Bugarini 2010).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra w zapobieganiu zachorowania na grypę w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 25. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	VaxigripTetra - szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV)	Czterowalentne inaktywowane szczepionki o innej nazwie handlowej lub brak możliwości określania rodzaju szczepionki, szczepionki atenuowane, szczepionki trójwalentne
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Brak szczepienia przeciw grypie, placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia	W przypadku oceny immunogenności nie wymagano obecności grupy kontrolnej
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • jakość życia; • immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA: <ul style="list-style-type: none"> - średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT); - stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR); - odsetek serokonwersji; - odsetek seroprotekcji; • zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje; • bezpieczeństwo 	Ocena farmakokinetyki, farmakodynamiki
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<p>Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną – porównawcza ocena efektywności klinicznej i immunogenności</p> <p>Badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej – ocena immunogenności</p>	<p>Opisy przypadków i serii przypadków</p> <p>Badania nieopublikowane w pełnym tekście</p>

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

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się

przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego VaxigripTetra analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego VaxigripTetra powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym VaxigripTetra jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego VaxigripTetra w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach profilaktyki grypy.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność popu-

lacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu VaxigripTetra. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów zapobiegania grypy. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Szczepionki refundowane w Polsce stosowane w zapobieganiu grypy

Tabela 26. Szczepionki refundowane w Polsce stosowane w zapobieganiu grypy (MZ 18/02/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 0,5 ml	247.0, Szczepionki przeciw grypie	35,83	37,62	45,76	45,76	Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce	50%	22,88

VaxigripTetra

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie

10.2 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA NAUKOWA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[OSZACOWANIE LICZEBNOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[OPIS PROBLEMU DECYZYJNEGO]	opis problemu decyzyjnego
[OSZACOWANIE LICZEBNOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (<i>ICD-10 2016</i>).....	14
Tabela 2. Różnice pomiędzy trzema typami wirusa grypy wywołującymi zakażenia u ludzi (<i>Makowiec-Dyrda 2019</i>).	15
Tabela 3. Istotne w diagnostyce i postępowaniu różnice pomiędzy grypą a "przeziębieniem" (<i>Makowiec-Dyrda 2019</i>).	17
Tabela 4. Powikłania grypy (<i>Makowiec-Dyrda 2019</i>).....	20
Tabela 5. Częstość występowania wybranych powikłań grypy (<i>Ściubisz 2016</i>).	21
Tabela 6. Objawy grypy (<i>Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2019</i>).	22
Tabela 7. Definicja przypadku grypy stosowana na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (<i>NIZP-PZH 2018</i>).....	23
Tabela 8. Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę w Polsce w latach 2015-2019 (<i>NIZP-PZH 2019</i>).	24
Tabela 9. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J09, J10, J11 (<i>ZUS 2018</i>).	27
Tabela 10. Grupy osób, którym zalecane jest szczepienie przeciw grypie według Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020 r. (<i>PSO 2020</i>).	32
Tabela 11. Niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu przeciw grypie (<i>Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2019</i>).	33
Tabela 12. Przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie (<i>Makowiec-Dyrda 2019</i>).	34
Tabela 13. Wskazania do szczepień wg wytycznych Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (<i>Makowiec-Dyrda 2019</i>).	37
Tabela 14. Szczepienia rekomendowane w poszczególnych grupach wiekowych w Wielkiej Brytanii (<i>GB 2019, NHS 2018</i>).	42
Tabela 15. Rekomendacje NACI odnoszące się do preparatów dostępnych do stosowania u dzieci (<i>Vaudry 2018</i>).	44
Tabela 16. Zalecenia dotyczące szczepienia przeciwko grypie.	46
Tabela 17. Szczepionki przeciw grypie dopuszczone do obrotu w Polsce.....	48
Tabela 18. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce (<i>Ernst & Young 2013, MZ 2008</i>).	50
Tabela 19. Roczna liczebność populacji docelowej w analizie wpływu na budżet.....	52
Tabela 20. Częstość występowania populacji wysokiego ryzyka w populacji USA w latach 2006-2008 (<i>Zimmerman 2010</i>).	54
Tabela 21. Oszacowanie liczebności populacji wysokiego ryzyka w Polsce na podstawie badania <i>Zimmerman 2010</i>	55
Tabela 22. Oszacowanie liczebności personelu medycznego – dane na rok 2018.....	56

Tabela 23. Opis ocenianej interwencji – VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana).....	57
Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego VaxigripTetra.	62
Tabela 25. Kryteria PICOS.	68
Tabela 26. Szczepionki refundowane w Polsce stosowane w zapobieganiu grypy (MZ 18/02/2020).	72

Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę w Polsce w poszczególnych okresach sprawozdawczych w latach 2015-2019 (NIZP-PZH 2019).	24
Wykres 2. Zapadalność/100 tysięcy ludności na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2019 (NIZP-PZH 2019).	25
Wykres 3. Zgony z powodu grypy w latach 2015-2019 (NIZP-PZH 2019).	26

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Schemat PPZ.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/programy-polityki-zdrowotnej/schemat-ppz/> Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- Augustynowicz 2010** Augustynowicz E. Wybrane element procesu wytwarzania szczepionek przeciw grypie. *Przegl Epidemiol* 2010; 64:373-380.
- Basha 2011** Basha S, Hazenfeld S, Brady RC, Subbramanian RA. Comparison of antibody and T-cell responses elicited by licensed inactivated- and live-attenuated influenza vaccines against H3N2 hemagglutinin. *Hum Immunol*. 2011;72:463–469.
- Belshe 2000** Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, Treanor J, Zangwill K, Hayden FG, Bernstein DI, Kotloff K, King J, Piedra PA, Block SL, Yan L, Wolff M. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis*. 2000;181:1133–1137.
- Beyer 2004** Beyer WE, Palache AM, Lüchters G, Nauta J, Osterhaus AD. Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? *Virus Res*. 2004;103(1-2):125-32.
- Black 2011** Black S, Nicolay U, Vesikari T, Knuf M, Del Giudice G, Della Cioppa G, Tsai T, Clemens R, Rapuoli R. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:1081–1085.
- Bugarini 2010** Bugarini R, Casula D, Groth N, Lattanzi M, Holmes S, Podda A. Associations of the correlates of protection and implication on the statistical power for demonstrating non-inferiority: application of a re-sampling method on a large phase III influenza vaccine clinical trial. *Vaccine*. 2010;28(46):7401-6.
- ChPL VaxigripTetra 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra.
Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrzymedyczne.csioz.gov.pl/#results>
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- CHR 2018** Croatian Institute of Public Health. Seasonal flu vaccination. Publish date: 12. November 2018.
Dostępne online pod adresem: <https://www.hzjz.hr/en/news/seasonal-flu-vaccination-2/>
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- ECDC 2012** European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. Stockholm, October 2012.
Dostępne online pod adresem:
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Seasonal%20influenza%20vaccination%20of%20children%20and%20pregnant%20women.pdf>
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- ECDC 2017** European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe. Vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for eight influenza seasons: 2007–2008 to 2014–2015. Stockholm: ECDC; 2017.
Dostępne online pod adresem:
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/influenza-vaccination-2007%E2%80%932008-to-2014%E2%80%932015.pdf>

- Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- 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: 07.08.2020 r.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014. 21 July 2016.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 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: 07.08.2020 r.
- EMA 2018** European Medicines Agency. EU recommendations for 2018/2019 seasonal flu vaccine composition. 26 March 2018.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-recommendations-20182019-seasonal-flu-vaccine-composition> Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- Ernst & Young 2013** Ernst & Young. Grypa i jej koszty. Wstępne studium w projekcie dotyczącym wypracowania rozwiązania na poziomie narodowym umożliwiającego istotne zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie sezonowej w Polsce.
Dostępne online pod adresem: http://opzg.cn-pa-nel.pl/resources/artykuly/o_programie/dokumenty_programowe/Raport_I_EY_Grypa_i_jej_koszty.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- EST 2018** Immuniseerimiskava välised vaktsiinid.
Dostępne online pod adresem: <https://www.vaktsineeri.ee/haigused-ja-vaktsiinid/vaktsineerimine-eestis/immuniseerimiskava-valised-vaktsiinid>
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- 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: 07.08.2020 r.
- Flannery 2017** Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, Santibanez TA, O'Halloran A, Lu PJ, Chen J, Foppa IM, Gargiullo P, Bresee J, Singleton JA, Fry AM. Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010-2014. *Pediatrics*. 2017;139(5). pii: e20164244.
- Forrest 2008** Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rappaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:1042–

1053.

- FR 2018** Vaccination Info Service.Fr. Grippe. Mis à jour le 28.09.2018.
Dostępne online pod adresem: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- Fragaszy 2018** Fragaszy EB, Warren-Gash C, White PJ, Zambon M, Edmunds WJ, Nguyen-Van-Tam JS, Hayward AC; Flu Watch Group. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: Results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(1):171-182.
- Gallagher 2018** Gallagher N, Jessop L, Sartaj M, Johnston J. Impact of live attenuated influenza vaccination programme for healthy children in Northern Ireland: A comparison of seven influenza seasons, 2010/11-2016/17. *Vaccine*. 2018;36(4):521-526.
- GB 2018** Department of Health & Social Care. Public Health England. The national flu immunisation programme 2018/19. 26 March 2018.
Dostępne online pod adresem: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/694779/Annual_national_flu_programme_2018-2019.pdf Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- GB 2018a** Green Book. Chapter 19. Influenza. August 2018.
Dostępne online pod adresem: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/733840/Influenza_green_book_chapter19.pdf Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- GR 2018** Οδηγίες για την Εποχική Γρίπη 2018-2019 – Αντιγριπικός Εμβολιασμός.
Dostępne online pod adresem: <http://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/c388-egkyklio/5805-odhgies-gia-thn-epoxikh-griph-2018-2019-ndash-antigripikos-emboliasmos> Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- GR 2018a** Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2018 - 2019
Dostępne online pod adresem: <http://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/ethnika-programmata-emboliasmwn/5776-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2018-2019>
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- Grohskopf 2018** Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(3):1-20.
- GUS 2018** Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2018 r. Stan w dniu 30 VI. GUS, Informacje statystyczne. Warszawa 2018.
<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-stand-w-dniu-30-vi,6,24.html>
- HAS 2018** Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence. Vaxigrip. 11 juillet 2018.
Data ostatniego dostępu: 05.08.2020 r.

- He 2006** He XS, Holmes TH, Zhang C, Mahmood K, Kemble GW, Lewis DB, Dekker CL, Greenberg HB, Arvin AM. Cellular immune responses in children and adults receiving inactivated or live attenuated influenza vaccines. *J Virol.* 2006;80:11756–11766
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Jang 2012** Jang YH, Seong B-L. Principles underlying rational design of live attenuated influenza vaccines. *Clin Exp Vaccine Res.* 2012; 1(1): 35–49.
- Kuchar 2018** Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, Sawiec P. D1. Wybrane Choroby wirusowe. Grypa. W: *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018: 2371-2377.*
- Lafond 2013** Lafond KE, Englund JA, Tam JS, Bresee JS. Overview of Influenza Vaccines in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013;2(4):368-78.
- LT 2016** Sveikatos apsaugos ministerija ir Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras medikus ragina pasiskiepyti nuo gripo.
Dostępne online pod adresem: <https://sam.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/visuomenes-sveikatos-prieziura/uzkreciamuju-ligu-valdymas/gripas> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- Makowiec-Dyrda 2019** Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A, Kochan P, Drzewiecki A, Garlicki A, Lukas W, Horst-Sikorska W, Buczkowski K, Chlabicz S. *Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019).*
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- Maldonado 2018** Maldonado YA, Zaoutis TE, Banerjee R, Barnett ED, Campbell JD, Gerber JS, Kourtis AP, Lynfield R, Munoz FM, Nolt D, Nyquist AC, O'Leary ST, Sawyer MH, Steinbach WJ, Tan TQ. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018-2019. *Pediatrics.* 2018;142(4). pii: e20182367.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
- MZ 2008** Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. *Dz.U.* 2008 nr 234 poz. 1570
Dostępne online pod adresem:
<http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20082341570> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- NHS 2018** Public Health England. National Health Services. Which flu vaccine should children have? August 2018. Dostępne online pod adresem:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/735239/Which_flu_vaccine_should_children_flu_vaccine_2018_.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.01.2019
- NIZP-PZH 2018** Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Wersja robocza (4), styczeń, 2018.
Dostępne online pod adresem:
http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_4.pdf Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

- NIZP-PZH 2018** Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH. „Szczepienia ochronne w Polsce” (biuletyn roczny). Lata 2007-2017.
Dostępne online pod adresem:
http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05 Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- NIZP-PZH 2019** Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę w Polsce.
Dostępne online pod adresem:
<http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- OPZG 2020** Ogólnopolski Program Zwalania Grypy. Dostęp on-line pod adresem:
<http://opzg.pl/aktualnosci/covid-19-i-grypa-sporo-podobienstw-kilka-istotnych-roznic/152>
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- PBAC 2014** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Trivalent Influenza Vaccine (TIV). July 2014.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/trivalent-vaccine-psd-07-2014.pdf>
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PBAC 2019** PBAC. Public summary document. Quadrivalent influenza vaccine VaxigripTetra. July 2019
- Pebody 2015** Pebody R, Warburton F, Andrews N, Ellis J, von Wissmann B, Robertson C, Yonova I, Cottrell S, Gallagher N, Green H, Thompson C, Galiano M, Marques D, Gunson R, Reynolds A, Moore C, Mullett D, Pathirannehelage S, Donati M, Johnston J, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 end of season results. *Euro Surveill* 2015; 20(36)
- Pebody 2016** Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Johnston J, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Byford R, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Pathirannehelage S, Donati M, Moore C, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. *Euro Surveill* 2016; 21(38)
- Pebody 2017** Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Correa A, Moore C, Sartaj M, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. End-of-season influenza vaccine effectiveness in adults and children, United Kingdom, 2016/17. *Euro Surveill* 2017; 22(44)
- Pebody 2017a** Pebody R, Sile B, Warburton F, Sinnathamby M, Tsang C, Zhao H, Ellis J, Andrews N. Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season. *Euro Surveill*. 2017 Jan 26;22(4). pii: 30450. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.4.30450.
- PHE 2015** Public Health England. Use of live attenuated influenza vaccine (LAIV) FluMist Quadrivalent: Frequently asked questions for healthcare workers. Published: October 2015.
Dostępne online pod adresem:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/560225/Q_A_for_FluMist_Quadrivalent.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019

- PHE 2018** Public Health England 2018. Influenza vaccine effectiveness (VE) in adults and children in primary care in the United Kingdom (UK): provisional end-of season results 2017-18
Dostępne online pod adresem:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/726342/Influenza_vaccine_effectiveness_in_primary_care_2017_2018.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PHE 2019** Public Health England 2019. Children's vaccine 87% effective against circulating flu strain.
Dostępne online pod adresem: <https://www.gov.uk/government/news/childrens-vaccine-87-effective-against-circulating-flu-strain>
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- Przybyłowski 2011** Przybyłowski T. Powikłania grypy. Medycyna po dyplomie. 2011; 20(11): 85-91.
Dostępne online pod adresem:
https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/010/836/original/Strony_od_MpD_2011_11-9.pdf?1468580432
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PSO 2020** Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020.
- PT 2018** Vacinação contra a gripe 2018/2019. 25.09.2018.
Dostępne online pod adresem: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/09/25/vacinacao-contra-a-gripe-2018-2019/> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PT 2018a** Despacho n.º 5247/2018. Determina que a vacina contra a gripe sazonal é gratuita na época 2018/2019 para pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, bem como para outros grupos alvo prioritários definidos em orientação anual da Direção-Geral da Saúde.
Dostępne online pod adresem: https://dre.pt/web/guest/home/-/dre/115389498/details/3/maximized?serie=II&parte_filter=31&dreid=115379343 Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PT 2018b** Normas e Circulares Normativas. Norma n.º 018/2018 de 03/10/2018. Vacinação contra a gripe. Época 2018/2019.
Dostępne online pod adresem: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182018-de-03102018.aspx> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PTAC 2018** Pharmaceutical Management Agency. Online Pharmaceutical Schedule - December 2018. Influenza vaccine
Dostępne online pod adresem:
<https://pharmac.govt.nz/wwwtrs/ScheduleOnline.php?osq=influenza+vaccine>
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- PZH 2018** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Dostęp on-line pod adresem:
http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- PZH 2018** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. FAQ. Jakie szczepionki przeciw grypie dostępne są w sezonie 2018/2019?
Dostępne online pod adresem: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/jakie-szczepionki-przeciw-grypie-dostepne-sa-w-sezonie-2018-2019/> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- St 2011** 585/2008 Z.z. VYHLÁŠKA. Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 10. decembra 2008, ktorou sa ustanovujú podrobnosti o prevencii a kontrole prenosných ochoren.
Dostępne online pod adresem:
http://www.uvzsr.sk/docs/leg/585_2008_novela273_2011.pdf Data ostatniego dostępu:

13.02.2019

- Ściubisz 2016** Ściubisz M. Ryzyko związane ze szczepieniami i chorobami, którym szczepienia zapobiegają – cz. 2: grypa. Medycyna Praktyczna – Szczepienia 2016; 3:45-49.
- Treanor 1999** Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, Belshe R, Newman F, Iacuzio D, Wittes J, Bryant M. Evaluation of trivalent, live, coldadapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine*. 1999;18:899–906.
- Vaudry 2018** Vaudry W, Zhao L, Stirling R on behalf of the National Advisory Committee on Immunization (NACI). Summary of the NACI Seasonal Influenza Vaccine Statement for 2018–2019. *Can Commun Dis Rep* 2018;44(6):123-8.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2018-44/issue-6-june-7-2018/ccdrv44i06a01-eng.pdf>
Data ostatniego dostępu: 5.12.2018
- WHO 2018** WHO. Biologicals. Influenza. Dostępne online pod adresem:
<https://www.who.int/biologicals/vaccines/influenza/en/>
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- WHO 2018a** World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season. 22 February 2018.
Dostępne online pod adresem:
https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018_19_north/en/
Data ostatniego dostępu: 13.02.2019