

Analiza Kliniczna

VaxigripTetra[®]

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u dzieci
od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia
oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

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]
[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 18 marca 2021 r.

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci
od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia
oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	9
ANALIZA KLINICZNA	19
1 Cel opracowania.....	20
2 Metodyka	20
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	20
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	21
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	21
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	23
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	24
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	25
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	25
2.2 Ocena bezpieczeństwa	25
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	25
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	26
2.5 Analiza statystyczna.....	26
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	28
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	36
5 VaxigripTetra vs PBO - badania z randomizacją oceniające efektywność kliniczną szczepienia	39
5.1 Opis metodyki włączonych badań	39
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	46
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	46
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	47
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	48
5.4 Skuteczność kliniczna.....	50
5.4.1 Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podziale na metodę potwierdzenia zachorowania oraz wykryty szczep wirusa	51
5.4.1.1 Analiza w podgrupach wiekowych.....	52
5.4.1.2 Dodatkowa analiza ze względu na sezon grypowy i formulację preparatu.....	54
5.4.1.3 Analiza wrażliwości	54

5.4.2	Dodatkowe wskaźniki skuteczności szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę .	55
5.5	Bezpieczeństwo	57
6	Rzeczywista praktyka kliniczna – ocena skuteczności	59
7	Rzeczywista praktyka kliniczna – ocena bezpieczeństwa	63
8	Immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra	69
8.1	Opis metodyki włączonych badań	69
8.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	71
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	71
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	74
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	75
8.4	Ocena immunogenności	77
8.4.1	Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR).....	78
8.4.2	Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR) lub istotny wzrost miana przeciwciał HAI81	
8.4.3	Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (SPR)	83
8.4.4	Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA	84
8.5	Bezpieczeństwo	86
9	VaxigripTetra vs InfluvacTetra – porównanie pośrednie	90
9.1	Zakres porównania pośredniego	90
9.2	Porównanie metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim	92
9.3	Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim	98
9.4	Porównanie interwencji zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim	103
9.5	Immunogenność – średnia geometryczna miana przeciwciał po szczepieniu (GMT)	105
9.6	Bezpieczeństwo	108
9.6.1	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs)	108
9.6.2	Reakcje miejscowe do 7 dni po szczepieniu	110
9.6.3	Reakcje ogólnoustrojowe do 7 dni po szczepieniu	114
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	118
11	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	125
12	Badania w toku	127
13	Wyniki	130

14	Dyskusja	141
15	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	145
16	Wnioski końcowe	148
17	Załączniki.....	149
17.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	149
17.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	149
17.1.2	Skala Jadad.....	154
17.1.3	Skala NICE	154
17.1.4	Skala AMSTAR 2	155
17.2	Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Pepin 2019</i>	162
17.3	Szczegółowa ocena ROB2 badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim.....	164
17.3.1	Badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i>	164
17.3.2	Badanie <i>Pepin 2016</i>	166
17.3.3	Badanie <i>Vesikari 2020</i>	168
17.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	170
17.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	172
17.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 173	
17.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	176
17.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	177
17.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	178
17.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	180
17.10.1	Badanie porównujące szczepionkę VaxigripTetra z brakiem szczepienia – <i>Pepin 2019</i>	180
17.10.2	Badania na podstawie których oceniano immunogenność szczepionki VaxigripTetra..	188
17.10.2.1	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	188
17.10.2.2	<i>Lu 2016</i>	190
17.10.2.3	<i>Ojeda 2019</i>	193
17.10.2.4	<i>Pepin 2016</i>	196
17.10.3	Badanie na podstawie których oceniano skuteczność w rzeczywistej praktyce klinicznej – <i>Stuurman 2020 (projekt DRIVE)</i>	200

17.10.4	Badania na podstawie których oceniano bezpieczeństwo w rzeczywistej praktyce klinicznej	203
17.10.4.1	Gandhi-Banga 2019.....	203
17.10.4.2	Serradell 2020.....	205
17.10.4.3	Chabanon 2021.....	206
17.10.5	Badanie wykorzystane w porównaniu pośrednim po stronie produktu InfluvacTetra – Vesikari 2020.....	209
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	212
	Spis Tabel.....	213
	Spis Wykresów.....	217
	Piśmiennictwo.....	218

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPSS	Rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GMT	średnia geometryczna miana przeciwciał anti-HA (ang. <i>geometric mean antibody titer</i>)
GMTR	stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał anti-HA (miana przed i po szczepieniu)
HA	hemaglutynina
HAI	test hamowania hemaglutynacji (z ang. <i>hemagglutination-inhibition</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ILI	choroba grypopodobna (z ang. <i>influenza-like illness</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	Nie dotyczy
NH	Północna półkula (ang. <i>north hemisphere</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
PBO	placebo

PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QIV	szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SCR	częstość serokonwersji (z ang. <i>seroconversion rate</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SH	Południowa półkula (ang. <i>south hemisphere</i>)
SPR	częstość seroprotekcji (z ang. <i>seroprotection rate</i>)
TIV	szczepionka inaktywowana trójwalentna przeciw grypie
TND	Badanie kliniczno-kontrolne typu TND (<i>test-negative design</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VE	Efektywność szczepionki (z ang. <i>vaccine effectiveness</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

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, poprzez czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration*:

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny produktu VaxigripTetra w docelowej populacji pacjentów.

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

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** VaxigripTetra - szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV);
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** Brak szczepienia przeciw grypie, placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia (TIV – jako wspólny komparator w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim z InfluvacTetra – w populacji od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia); InfluvacTetra – w populacji od ukończenia 60 miesiąca życia do 18

roku życia; Porównanie pośrednie: InfluvacTetra (badania RCT bezpośrednio porównujące z TIV lub placebo) – w populacji od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia;

- **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, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry pacjentów w formie pełnotekstowej; Porównanie pośrednie: badania z randomizacją porównujące InfluvacTetra z TIV lub placebo.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

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 badań bez grupy kontrolnej oraz opracowań wtórnych.

Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie kliniczne z randomizacją *Pepin 2019* (*Pepin 2019* i *Pepin 2019a*), w którym oceniano immunogenność, skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra wobec braku szczepienia (placebo) w populacji dzieci w wieku 6-35 miesięcy. Dodatkowo zidentyfikowano 8 badań klinicznych oceniających immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra w ramach badań klinicznych oraz skuteczność i bezpieczeństwo w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Cadorna-Carlos 2015*, *Chabanon 2021*, *Gandhi-Banga 2019*, *Ojeda 2019*, *Lu 2016*, *Pepin 2016*, *Serradell 2020* i *Stuurman 2020*. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie ze szczepionką InfluvacTetra, włączono natomiast próbę *Vesikari 2020*, w której oceniano immunogenność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (InfluvacTetra) w porównaniu do szczepionki trójwalentnej, które to badanie zostało wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Do analizy włączono również 1 zidentyfikowany przegląd systematyczny *Huang 2020*, w którym zaprezentowano metaanalizę danych ogółem dla czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do TIV w populacji dzieci i młodzieży, ale zamieszczono w nich także informacje dotyczące badań *Pepin 2016* i *Pepin 2019*, które zostały włączone do niniejszej analizy. Włączone przeglądy systematyczne wskazują, że QIV charakteryzuje się nie mniejszą immunogennością wobec TIV pod względem szczepu A i w odniesieniu do szczepu B znajdującego się w jej składzie (*non-inferiority*). Z kolei pod względem nieobecnego w TIV dodatkowego dla QIV szczepu B, wykazano istotnie większą immunogenność (*superiority*).

Wykazano także, że prawdopodobieństwo pojawienia się bólu w miejscu iniekcji było istotnie większe dla czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie.

VaxigripTetra versus placebo – badanie z randomizacją i zaślepieniem

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie z randomizacją i zaślepieniem, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do placebo: *Pepin 2019* (opisane w publikacjach *Pepin 2019* i *Pepin 2019a*). W próbie dwoma równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były: skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla badanej szczepionki. W badaniu w grupie szczepionki VaxigripTetra uwzględniono 2721, a w grupie placebo 2715 pacjentów. W każdej z grup podawano dwa wstrzyknięcia domięśniowe lub głębokie podskórne 0,5 ml szczepionki lub soli fizjologicznej w odstępie 28 dni.

Skuteczność kliniczna

Biorąc pod uwagę **grypę potwierdzoną laboratoryjnie, którą spowodował dowolny wirus typu A lub B**, wykazano istotną skuteczność między szczepionką VaxigripTetra a placebo: VE (z ang. *vaccine efficacy*) = 50,98% (97% CI: 37,36; 61,86). Podobnie było w przypadku oceny drugiego głównego punktu końcowego, czyli **grypy potwierdzonej laboratoryjnie, spowodowanej przez szczepy wirusa grypy podobne do**

właściwych dla szczepionki – VE = 68,40% (97% CI: 47,07; 81,92).

W przypadku powyższych rodzajów grypy, ale **potwierdzonych badaniem RT-PCR** także obserwowano znamienne skutecznosc na korzyść analizowanej szczepionki względem PBO – dla **grypy spowodowanej przez dowolnego wirusa typu A lub B** wyniosła ona 51,40% (95% CI: 39,20; 61,33), a dla **grypy wywołanej przez szczepy wirusa podobne do właściwych dla szczepionki** 68,40% (95% CI: 49,42; 80,91). Podobnie było w przypadku **oceny grypy potwierdzonej w hodowli wirusa**, odpowiednio 57,44% (95% CI: 45,36; 67,07) i 70,25 % (95% CI: 51,56; 82,40).

Szczepionka VaxigripTetra wykazywała zróżnicowaną skuteczność w zależności od szczepu wirusa. W przypadku **wirusów grypy typu A** skuteczność wynosiła 55,75% (95% CI: 40,35; 67,47), a wyższa była w przypadku **wirusa A(H1N1) niż A(H3N3)**: 74,98% (95% CI: 50,77; 88,35) vs 48,50% (95% CI: 27,59; 63,75). W przypadku **wirusów grypy typu B** skuteczność szczepionki była trochę niższa: 45,24% (95% CI: 23,88; 60,94) i została wykazana jedynie dla **typu B linii Yamagata** (skuteczność 58,70% [95% CI: 33,81; 74,90]). Różnice dla **typu B linii Victoria** były nieistotne statystycznie.

Dla **grypy, która została potwierdzona laboratoryjnie i spowodowana przez dowolny wirus grypy typu A lub B bądź wywołana przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki**, znamienne wyższość szczepionki czterowalentnej nad placebo wykazano w przypadku wyróżnionych podgrup wiekowych 12-23 miesięcy, 6-23 miesięcy i 24-35 miesięcy, a VE mieściło się w zakresie 46,91-80,54%. Tylko w najmniejszej licznej podgrupie wiekowej 6-11 miesięcy skuteczność dla obu rodzajów potwierdzenia grypy była spójna jak w pozostałych grupach,

ale nieistotna i wynosiła odpowiednio 35,06% (95% CI: -3,23; 59,68) i 43,63% (95% CI: -87,30; 85,16).

Skuteczność szczepionki VaxigripTetra wykazano dla obu **formulacji szczepionki** oraz we **wszystkich ocenianych sezonach grypowych**. Wynosiła ona w poszczególnych sezonach grypowych od 41,20% (95% CI: 18,57; 57,85) do 59,59% (95% CI: 22,97; 79,92).

Analiza wrażliwości, w której skuteczność szczepionki oceniono u wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki, potwierdziła wyniki analizy głównej. Szczepionka VaxigripTetra była istotnie skuteczniejsza niż placebo zarówno w przypadku **dowolnego wirusa grypy typu A lub B** (VE = 52,03% [95% CI: 38,88; 65,26]), jak i **szczepów wirusa podobnych do właściwych dla szczepionki** (VE = 69,33% [95% CI: 49,79; 81,99]).

Szczepionka VaxigripTetra była istotnie skuteczniejsza niż placebo w **zapobieganiu zachorowaniom na grypę związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego** (RR = 31,28% [95% CI: 8,96; 89,34]) oraz **zachorowania związanym z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych** (RR = 21,76% [95% CI: 6,46; 58,51]) (dotyczy grypy potwierdzonej laboratoryjnie).

Podobnie, ryzyko zachorowania było znacznie niższe w grupie QIV vs PBO **dla grypy potwierdzonej laboratoryjnie związanej z wizytą w szpitalu** (RR = 40,80% [95% CI: 29,62; 55,59]), **absenteizmem rodzica** (RR = 29,71 [95% CI: 11,66; 67,23]) oraz **zastosowaniem antybiotyków** (RR = 39,20% [95% CI: 26,89; 56,24]).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane występowały rzadko i w większości z podobną częstością w

porównywanych grupach VaxigripTetra i PBO. Jedynie istotnie częściej odnotowano spodziewaną (*solicited*) reakcję występującą w ciągu 7 dni po szczepieniu ogółem, jak i taką reakcję stwierdzaną w miejscu iniekcji, odpowiednio RR = 1,11 (95% CI: 1,05; 1,17), NNH = 17 (95% CI: 11; 37), p = 0,0004 i RR = 1,25 (95% CI: 1,14; 1,37), NNH = 13 (95% CI: 9; 22), p < 0,0001. W grupie VaxigripTetra stwierdzono pojedyncze ciężkie (*serious*) zdarzenie niepożądane związane ze szczepieniem (łagodny napad padaczkowy związany z wysoką temperaturą ciała).

Rzeczywista praktyka kliniczna – skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono publikację *Stuurman 2020*, która przedstawiała wyniki projektu DRIVE, mającego na celu stworzenie sieci jednostek prywatno-publicznych, umożliwiającej ocenę rocznej skuteczności konkretnych (*brand-specific*) szczepionek przeciw grypie. W publikacji odnaleziono odnośnik do strony internetowej www.drive.eu.org, na której przedstawiono szersze dane programu DRIVE, dotyczące sezonów grypowych 2017/2018, 2018/2019 i 2019/2020 (dla dwóch ostatnich odnaleziono informacje dotyczące produktu VaxigripTetra: *DRIVE 2018/2019* i *DRIVE 2019/2020*). W ramach projektu w każdym analizowanym sezonie grypowym wykonywano dwa rodzaje badań: kliniczno-kontrolne typu TND oraz populacyjne badanie kohortowe w Finlandii.

W ramach przeprowadzonych badań TND skuteczność szczepionki VaxigripTetra w populacji osób w wieku od 6 miesięcy do 17 lat dla oceny w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej i szpitalach w sezonie 2018/2019 oraz w szpitalach w sezonie 2019/2020 nie przekroczyła

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

prugu znamienności statystycznej – jednak badacze w publikacji *Stuurman 2020* (która odnosiła się do danych z sezonu 2018/2019 analizowanych w ramach projektu DRIVE) wskazali, że z powodu niewystarczającej liczby analizowanych przypadków nie można uzyskać miarodajnych wyników w ocenie pod względem poszczególnych grup wiekowych czy ze względu na rodzaj szczepionki. Natomiast dla sezonu 2019/2020 stwierdzono istotną skuteczność szczepionki VaxigripTetra w ocenie przeprowadzonej w ramach jednostek podstawowej opieki medycznej (tutaj liczba analizowanych osób i przypadków była większa) – VE względem jakiegokolwiek wirusa grypy wyniosła 61% (95% CI: 38%; 77%), względem wirusa grypy typu A 54% (95% CI: 20%; 75%), a względem wirusa grypy typu B 63% (95% CI: 28%; 84%).

W ramach fińskiego populacyjnego badania kohortowego VE szczepionki VaxigripTetra względem dowolnego wirusa grypy potwierdzonego laboratoryjnie oszacowano w sezonie 2018/2019 na 54% (95% CI: 43%, 62%) wśród dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat. Jeszcze wyższa była ona w sezonie 2019/2020 i wyniosła 70,6% (95% CI: 56,1%; 80,4%) względem jakiegokolwiek wirusa grypy, 70,6% (95% CI: 54,3%; 81,0%) względem wirusa grypy typu A i 64,4% (95% CI: 11,6%; 85,6%) względem wirusa grypy typu A. Rezultaty te potwierdzają obserwacje odnośnie skuteczności szczepionki z porównania QIV vs PBO z próby z randomizacją *Pepin 2019*.

Rzeczywista praktyka kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wykonano na podstawie trzech dużych

badani obserwacyjnych przedstawiających wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa szczepionki na grupę: *Gandhi-Banga 2019* (sezon 2017/2018 w Wielkiej Brytanii i Irlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Vaxigrip [TIV], śródskórnej trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Infanza 15 µg [TIV-ID] oraz nowozarejestrowanej czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra [QIV]), *Serradell 2020* (sezon 2018-2019 w Danii i Finlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Vaxigrip [TIV] i czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra [QIV]) i *Chabanon 2021* (sezon 2019/2020 w Finlandii dla czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra [QIV]).

Spośród ocenianej populacji przeważającą większość (około 98%) stanowiły osoby dorosłe (> 18 lat). Odsetek dzieci otrzymujących szczepionkę QIV był niewielki – karty bezpieczeństwa dotyczące populacji dzieci otrzymało 10 uczestników w badaniu *Gandhi-Banga 2019*, 22 w badaniu *Serradell 2020* i 17 w badaniu *Chabanon 2021*.

W raporcie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na sezon **2017/2018** (badanie *Gandhi-Banga 2019*) pośród 10 dzieci poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania.

W raporcie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na sezon **2018/2019** (badanie *Serradell 2020*) u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat i 10 dzieci w wieku 6-12 lat poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania. Natomiast wśród 5 dzieci w wieku 13-17 lat u jednego dziecka (20,0% [95%

CI: 0,5; 71,6]) raportowano 2 zdarzenia ADRs (40,0% [95% CI: 5,3; 85,3]). Jedno zdarzenie uznano za AEs specjalnego zainteresowania (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]). W całym okresie obserwacji ADRs raportowano u 2 uczestników spośród 10 dzieci w wieku od 6-12 lat (tkliwość wskazująca na bóle mięśni w obu przypadkach), oraz u 1 uczestnika spośród 5 dzieci w wieku 13-17 lat (ból głowy, nieżyt nosa i przekrwienie błony śluzowej nosa); nie raportowano żadnych ADRs u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat.

W raporcie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na sezon **2019/2020** (badanie *Chabanon 2021*) wśród 17 dzieci poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania.

Autorzy badań podają, że wszystkie ADRs o znanym początku wystąpiły w okresie do 7 dni po szczepieniu QIV, zwykle tego samego dnia lub następnego dnia po podaniu szczepionki i wszystkie ADRs o znanym czasie trwania ustąpiły. Po szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ciężkich (*serious*) ADRs. W raportach bezpieczeństwa dla szczepionki QIV *Gandhi-Banga 2019* oraz *Serradell 2020* podano, że kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie różniły się od tych udokumentowanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Natomiast porównanie szczepionki QIV na sezon 2019/2020 z sezonem 2018/2019 w *Chabanon 2021* wskazało na podobny profil bezpieczeństwa.

Ocena immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra

W ramach oceny immunogenności uwzględniono ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*)

mierzonej wyjściowo oraz po szczepieniu, a także stosunku wartości GMT po szczepieniu do wartości wyjściowej (GMTR, ang. *geometric mean titer ratio*). Oceniono również odsetek serokonwersji (SCR, ang. *seroconversion rate*), oraz odsetek pacjentów uzyskujących seroprotekcję (SPR, ang. *seroprotection rate*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, zidentyfikowano łącznie 5 badań, które prezentowały wyniki oceny immunogenności i bezpieczeństwa dla szczepionki VaxigripTetra: *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016*, *Ojeda 2019*, *Pepin 2016* i *Pepin 2019* (ocena bezpieczeństwa dotycząca ostatniego badania została zaprezentowana w rozdziale opisującym porównanie QIV z PBO z tej próby).

Większość włączonych badań stanowiły próby z randomizacją, jednak z uwagi na to, że ani szczepionki TIV, ani formuła produktu VaxigripTetra umożliwiająca wielokrotne użycie pojemnika ze szczepionką nie były poszukiwanymi komparatorami w niniejszej analizie (TIV stanowi jedynie wspólny komparator, wykorzystany w porównaniu pośrednim z produktem InfluvacTetra), wspomniane badania z randomizacją opisano w niniejszym rozdziale w ramach oceny immunogenności i bezpieczeństwa jako próby jednoramienne, podobnie jak badanie *Lu 2016*, które wyjściowo było próbą kliniczną bez grupy kontrolnej.

Analizowane badania można podzielić na próby oceniające populację dzieci i młodzieży: *Lu 2016* (dzieci i młodzież w wieku 9-17 lat), *Ojeda 2019* (wyróżnione grupy: 6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat), *Pepin 2016* (dzieci w wieku 3-8 lat) i *Pepin 2019* (dzieci 6-35 miesięcy), oraz badanie oceniające zarówno populację dzieci (9-17 lat), jak i dorosłych (18-60 lat): *Cadorna-Carlos 2015*, z którego opisano jedynie osobne wyniki dotyczące dzieci i młodzieży. Uwzględnione badania

były dużymi (od 100 do 887 pacjentów) próbami klinicznymi, prowadzonymi w wielu ośrodkach.

Średnia geometryczna miana przeciwciał

Szczepionka VaxigripTetra skutecznie zwiększała miano przeciwciał przeciwko określonym antygenom wirusa grypy, a wzrost miana przeciwciał wynosił od około 2 do prawie 33 razy w stosunku do wartości przed szczepieniem. W populacji dzieci obserwowano większą odpowiedź względem antygenów wirusa typu B – w trzech badaniach GMTR dla tego antygeny wynosiło około od 17 do 33.

W badaniu *Pepin 2019*, w trakcie oceny immunogenności szczepionki VaxigripTetra względem antygenów rekomendowanych w obu ocenianych sezonach grypy (2014/2015 oraz 2015/2016), obserwowano zwiększenie miana przeciwciał po szczepieniu pacjentów, a efekt był wyższy niż w pozostałych badaniach oceniających populacje pediatryczne – wartości GMTR wynosiły od około 33 do 275.

Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR)

Ogółem, odsetek osób uzyskujących SCR lub istotny wzrost miana przeciwciał HAI był wysoki w populacji dzieci w analizowanych badaniach i w znacznej większości ocen wynosił ponad 60%. Najniższe wartości odnotowano w badaniu *Lu 2016* dla obu antygenów typu A wirusa. Z kolei najwyższe wartości SCR lub istotnego miana przeciwciał HAI odnotowano w badaniu *Ojeda 2019*: 92,17% (95% CI: 74,07%; 99,00%) dla antygeny B/Victoria w populacji dzieci 3-8 lat oraz 91,87% (95% CI: 74,05%; 98,98%) dla antygeny A/H1N1 (w tej samej grupie wiekowej). Zaznaczyć należy, że w próbach *Pepin 2016* oraz

Cadorna-Carlos 2015 odsetki pacjentów uzyskujących SCR lub istotny wzrost miana przeciwciał HAI względem antygenów wirusa typu B były również wysokie (SCR > 80%).

Ogółem, wartości serokonwersji obserwowane w badaniu *Pepin 2019* były wyższe niż te obserwowane w pozostałych badaniach prowadzonych w populacji pediatrycznej – w każdym przypadku odnotowano SCR > 88%.

Odsetek pacjentów uzyskujących seroprotekcję (SPR)

Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu VaxigripTetra był bardzo duży i wynosił około 99%-100%. W badaniu *Lu 2016* i *Pepin 2016* podano również wartości seroprotekcji przed szczepieniem – wynosiły one od odpowiednio 85-97% i około 52% do 78%, a więc w drugiej próbie uległy zwiększeniu nawet średnio o ponad 30 punktów procentowych po zastosowaniu szczepionki.

Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA

Ocena istotności w populacji dzieci i młodzieży została wykonana dodatkowo i miała jedynie charakter orientacyjny, gdyż EMA oraz FDA nie definiują kryteriów istotności immunogenności w populacji dzieci i młodzieży. Przy wykorzystaniu kryteriów dla dorosłych, w większości przypadków stwierdzano istotną immunogenność po szczepieniu VaxigripTetra – wyjątek stanowiło badanie *Lu 2016*, gdzie nie odnotowano istotnego wyniku dla oceny SCR i GMTR według EMA oraz SCR według FDA względem antygeny A/H1N1 i A/H3N2, dla oceny SCR według obu organizacji dla antygeny B/Yamagata, a także dla oceny SCR według kryteriów FDA dla antygeny B/Victoria, jak i jedna analiza w badaniu

Ojeda 2019, gdzie nie stwierdzono istotnego wyniku SCR według FDA względem antygenu A/H3N2 w podgrupie dzieci w wieku 9-17 lat.

Bezpieczeństwo

Ogółem zdarzenia niepożądane w ocenianych badaniach występowały często. Częstość przewidywanych (*solicited*) zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych badaniach od 59,3% do 82% w obrębie badanych grup. W badaniach podano ponadto częstość przewidywanych zdarzeń niepożądanych w podziale na ogólnoustrojowe i te w miejscu iniekcji – pierwsze występowały z częstością 43-57,4%, a drugie z częstością 48,1-62,4%.

Najczęstszym spośród przewidywanych zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji był ból (oraz tkliwość w próbie *Ojeda 2019*), który wystąpił u ponad połowy pacjentów badań *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016* i *Pepin 2016*. Z kolei wśród przewidywanych AEs ogólnoustrojowych najczęściej występował ból głowy, złe samopoczucie, ból stawów, a u pacjentów w podgrupie wiekowej 6-35 miesięcy badania *Ojeda 2019* także drażliwość i nietypowy płacz, a w podgrupie wiekowej 3-8 lat i 9-17 lat także ból mięśni.

Niespodziewane zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 18% pacjentów w badaniach *Cadorna-Carlos 2015*, a w próbie *Pepin 2016* u 41,5% badanych dzieci. W badaniu *Ojeda 2019* częstość nieciężkich nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych podgrupach wiekowych od 13,1% do 43,1%, natomiast w próbie *Lu 2016* takie zdarzenia stwierdzono u 17% osób. Niespodziewane zdarzenia niepożądane uznane za związane ze szczepionką stwierdzono u 1,8% osób w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* i 3,3% pacjentów w próbie *Pepin 2016*. W badaniu *Lu 2016* nie odnotowano

nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem, a w próbie *Ojeda 2019* uznano za takie 1 przypadek wystąpienia nudności.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1 pacjenta w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* i u 10 w próbie *Pepin 2016*. W pozostałych badaniach nie stwierdzono takich AEs. Jedynie jeden pacjent w badaniu *Pepin 2016* przerwał terapię z powodu zdarzenia niepożądanego (małopłytkowości), w pozostałych próbach zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do przerywania leczenia u żadnego pacjenta.

VaxigripTetra versus InfluvacTetra – porównanie pośrednie

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących szczepionki inaktywowane VaxigripTetra oraz InfluvacTetra, przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator (szczepionki trójwalentne, TIV). W porównaniu pośrednim uwzględniono dwa badania RCT porównujące VaxigripTetra ze szczepionkami trójwalentnymi: *Cadorna-Carlos 2015* (prowadzone w populacji dzieci i młodzieży 9-17 lat) oraz *Pepin 2016* (populacja dzieci 3-8 lat), a także jedno badanie RCT porównujące produkt InfluvacTetra ze szczepionkami trójwalentnymi: *Vesikari 2020* (populacja dzieci i młodzieży 3-17 lat). Badanie *Cadorna-Carlos 2015* było najmniejszą z tych prób (łącznie 385 osób) i porównanie szczepionki czterowalentnej z trójwalentną (uwzględniono tylko 1 ramię szczepionki TIV) wykonano bez zaślepienia, natomiast próby *Pepin 2016* oraz *Vesikari 2020* prowadzono z podwójnym zaślepieniem, uwzględniały 2 ramiona szczepionek TIV (po jednej dopasowanej dla każdego szczepu linii B wirusa), oraz były dużo większymi badaniami (odpowiednio 1242 oraz 1200 osób). Nie stwierdzono różnic w kryteriach

włączenia czy charakterystykach wyjściowych pacjentów, które mogłyby świadczyć o heterogeniczności uniemożliwiającej przeprowadzenie porównania pośredniego.

W ramach porównania pośredniego zestawiono wyniki oceny immunogenności analizowanych szczepionek (stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał) oraz bezpieczeństwo szczepienia (ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe pojawiające się w okresie do 7 dni po szczepieniu).

Immunogenność

Porównanie pośrednie szczepionki VaxigripTetra ze szczepionką InfluvacTetra przeprowadzono dla poszczególnych szczepów wirusa grypy, wykorzystując dane z analiz poszczególnych badań, które określano jako analizy *non-inferiority* – w badaniach tych szczepionkę QIV porównywano do TIV w zakresie szczepów obecnych w obu porównywanych szczepionkach. Za kryterium *non-inferiority* (nie mniejszej immunogenności) przyjmowano w analizowanych badaniach wartość $> 0,66$ dla dolnej granicy 95% przedziału ufności dla stosunku geometrycznej średniej miana przeciwciał, i taki sam próg został przyjęty w analizie porównania pośredniego.

W porównaniu pośrednim odnotowano nie mniejszą efektywność szczepionki VaxigripTetra wobec szczepionki InfluvacTetra, dla wszystkich przeprowadzonych porównań (VaxigripTetra vs InfluvacTetra, GMTR (95% CI), dane oparte na wynikach porównania *non-inferiority* QIV z TIV w badaniach pierwotnych):

- H1N1: 0,95 (0,78; 1,15);
- H2N3: 0,93 (0,77; 1,13);
- B/Victoria: 1,15 (0,87; 1,51);

- B/Yamagata: 0,95 (0,72; 1,26).

W żadnym przypadku uzyskane wyniki nie były znamienne statystycznie.

Bezpieczeństwo

W analizowanych badaniach nie odnotowano zgonów osób po szczepieniu preparatami VaxigripTetra lub InfluvacTetra. Ogółem, profile bezpieczeństwa obu szczepionek były bardzo zbliżone i w żadnym z porównań pośrednich nie odnotowano różnic w ryzyku wystąpienia ocenianych zdarzeń niepożądanych, zarówno miejscowych, ogólnoustrojowych rejestrowanych w ciągu 7 dni od szczepienia, jak i ciężkich AEs monitorowanych do pół roku po szczepieniu:

- Reakcje miejscowe do 7 dni po szczepieniu, VaxigripTetra vs InfluvacTetra, RR (95% CI):
 - Ból w miejscu podania: 0,90 (0,78; 1,05);
 - Zacerwienie: 0,83 (0,59; 1,17);
 - Opuchlizna: 0,85 (0,57; 1,27);
 - Stwardnienie: 1,03 (0,66; 1,61);
 - Zasinienie: 0,63 (0,32; 1,25);
- Reakcje miejscowe do 7 dni po szczepieniu, VaxigripTetra vs InfluvacTetra, RR (95% CI):
 - Gorączka: 0,44 (95% CI: 0,10; 1,92);
 - Ból głowy: 1,16 (0,85; 1,58);
 - Złe samopoczucie (ang. *malaise*): 0,91 (0,64; 1,29);
 - Ból mięśni: 1,18 (0,83; 1,66);
 - Dreszcze: 1,06 (0,53; 2,11);
- SAEs w okresie obserwacji do 6 miesięcy po szczepieniu, VaxigripTetra vs

InfluvacTetra: RR = 1,20 (95% CI: 0,10; 13,89).

Wnioski

VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka stosowana jest w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie szczepionych osób. Zgodnie z rekomendacjami EMA i FDA w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. VaxigripTetra wywoływała istotną odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce w ocenianej populacji dzieci i młodzieży, przy dobrym profilu bezpieczeństwa. Efektywność kliniczną szczepionki potwierdzono we wiarygodnym badaniu z randomizacją i zaślepieniem w grupie najmłodszych dzieci, a także w badaniach oceniających efektywność szczepionki oraz bezpieczeństwo w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W porównaniu z inną czterowalentną szczepionką inaktywowaną, InfluvacTetra, odnotowano nie mniejszą immunogenność szczepionki VaxigripTetra, przy takim samym profilu bezpieczeństwa obu szczepionek.

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. 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. Zgodnie z programem szczepień ochronnych szczepienia przeciw grypie są zalecane w całej populacji pediatrycznej (ze względów epidemiologicznych) oraz w grupach ryzyka (ze względów klinicznych). Na uwagę zasługują dwie grupy wiekowe z niezaspokojonymi potrzebami zdrowotnymi i niską wszczepialnością, które w Polsce nie są objęte finansowanym szczepieniem przeciwko grypie – dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia. Ponadto należy podkreślić, że w grupie wiekowej od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia VaxigripTetra jest jedyną szczepionką możliwą do zastosowania zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz rzeczywiście dostępną na terenie Polski.

**ANALIZA
KLINICZNA**

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, poprzez czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 17 marca 2021 r.):

- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) – lata 2019-2021.*

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Strategia umożliwiała również wyszukanie badań służących przeprowadzenie porównania pośredniego z czterowalentną inaktywowaną szczepionką InfluvacTetra. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

Nr	Kwerendy
1	quadrivalent[all]
2	influenza vaccine[all]
3	influenza vaccination[all]
4	(antiinfluenza[all] OR anti-influenza[all]) AND vaccination[all]
5	inactivated[all] OR split-virion[all]
6	#2 OR #3 OR #4
7	#1 AND #5 AND #6
8	VaxigripTetra[all] OR "VaxigripTetra"[all] OR InfluvacTetra[all] OR "InfluvacTetra"[all]
9	#7 OR #8

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

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

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

Nr	Kwerendy
1	quadrivalent
2	influenza vaccine
3	influenza vaccination

Nr	Kwerendy
4	(antiinfluenza or anti-influenza) and vaccination
5	inactivated or split-virion
6	#2 or #3 or #4
7	#1 and #5 and #6
8	VaxigripTetra OR "VaxigripTetra" OR InfluvacTetra OR "InfluvacTetra"
9	#7 OR #8

Wyszukiwanie przeprowadzono do 16 marca 2021 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD VaxigripTetra 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia	Dopuszczano próby z szerszą populacją (także osób dorosłych), gdzie przedstawiono osobne wyniki dla dzieci i młodzieży w wieku do 18. roku życia. Dopuszczano próby ogólnie dotyczące populacji dzieci, bez szczegółowych kryteriów wiekowych warunkowanych aktualnymi zasadami refundacyjnymi w Polsce. Nie włączano badań, w których oceniano bierne uodparnianie się niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.
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 (TIV – jako wspólny komparator w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim z InfluvacTetra – w populacji od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia) InfluvacTetra – w populacji od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia <u>Porównanie pośrednie:</u> InfluvacTetra (badania RCT bezpośrednio porównujące z TIV lub	W przypadku badań dla VaxigripTetra nie wymagano obecności grupy kontrolnej Ze względu na specyficzne kryteria refundacyjne w polskich warunkach w przypadku InfluvacTetra dopuszczano badania prowadzone w szerszej wiekowej populacji dzieci, zgodnej z zapisami rejestracyjnymi dla tej szczepionki (tj. w wieku od 3 lat), wyjątek ten uwzględniono także w porównaniu pośrednim

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	placebo) – w populacji od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia	
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, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry pacjentów w formie pełnotekstowej</p> <p><u>Porównanie pośrednie:</u> badania z randomizacją porównujące InfluvacTetra z TIV lub placebo</p>	<p>Opisy przypadków i serii przypadków</p> <p>Badania nieopublikowane w pełnym tekście</p>

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych badań bez grupy kontrolnej oraz opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (M.R., D.S.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (M.R., D.S.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). W ocenie jakości badań bez grupy kontrolnej wykorzystano skalę NICE (*NICE 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMIT (*AOTMIT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

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

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2020*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów

ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2020)*.

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

Metoda Buchera (*Bucher 1997, Edwards 2009*) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (*Bucher 1997, Edwards 2009*). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005, Gartlehner 2008*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ogółem w ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano 95 opracowań wtórnych, które oceniano pod kątem kryteriów przyjętych dla przeglądów systematycznych włączanych do niniejszej analizy. Poszukiwano przeglądów celowanych na ocenę skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) lub oceniających ogółem czterowalentne inaktywowane szczepionki przeciw grypie (QIV), w których opisano badania przedstawiające dane na temat produktu leczniczego VaxigripTetra – w obu przypadkach dane musiały być prezentowane w populacji osób w wieku od 6 miesiąca do 18. roku życia.

Włączono jeden przegląd systematyczny *Huang 2020* (z 3 analizowanych w pełnym tekście opracowań wtórnych), w którym zaprezentowano metaanalizę danych ogółem dla czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do TIV w populacji dzieci i młodzieży, ale zamieszczono w nim także informacje dotyczące badań *Pepin 2016* i *Pepin 2019*, które zostały włączone do niniejszej analizy.

Ponieważ nie odnaleziono przeglądu systematycznego celowanego na ocenę skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, dodatkowo w niniejszym rozdziale opisano skrótowo dwa opracowania, w których nie wykonano przeglądu systematycznego, ale ich głównym celem była właśnie ocena produktu leczniczego VaxigripTetra: *Gresset-Bourgeois 2018* i *Montomoli 2018*.

Ocenę jakości metodologicznej przeglądu systematycznego *Huang 2020*, zawierającego metaanalizy wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które analizowano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;
- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;

- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędu publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dot. przeglądów z metaanalizą).

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

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądu *Huang 2020*, który zawiera metaanalizy.

<i>Huang 2020</i>	
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase oraz Cochrane Library. Dodatkowo: istotne czasopisma, takie jak „Vaccine” oraz referencje do odnalezionych danych.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	SPEŁNIONO W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie z użyciem testu I ² .
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]	SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	SPEŁNIONO Zaplanowano wykonanie wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>).
KRYTYCZNIE NISKA	

Jakość włączonego w niniejszym raporcie przeglądu systematycznego z metaanalizą uznano za krytycznie niską.

Włączony przegląd systematyczny *Huang 2020* wskazuje, że czterowalentna szczepionka przeciw grypie charakteryzuje się nie mniejszą immunogennością wobec szczepionki trójwalentnej pod względem szczepu A i w odniesieniu do szczepu B znajdującego się w jej składzie (*non-inferiority*). Z kolei pod względem nieobecnego w TIV dodatkowego dla QIV szczepu B, wykazano istotnie większą immunogenność (*superiority*). W opracowaniu dowiedziono, że w populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 18 lat) zastosowanie QIV skutkowało istotnie (2,3 razy i o 16%) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiednio serokonwersji i seroprotekcji w porównaniu do szczepionki trójwalentnej zawierającej linię B/Victoria, odpowiednio RR = 2,30 (95% CI: 1,83; 2,88) i RR = 1,16 (95% CI: 1,03; 1,30). W porównaniu ze szczepionką trójwalentną z linią B/Yamagata w składzie wartości te wyniosły odpowiednio RR = 3,09 (95% CI: 1,99; 4,78) i RR = 1,72 (95% CI: 1,22; 2,41). Z kolei u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat ryzyko względne dla serokonwersji i seroprotekcji w odniesieniu do szczepionki trójwalentnej zawierającej linię B/Yamagata wyniosły RR = 4,74 (95% CI: 2,76; 8,14) i RR = 2,41 (95% CI: 1,42; 4,10). Ponadto odnotowano istotnie większe prawdopodobieństwo przy zastosowaniu QIV serokonwersji dla H3N2 względem szczepionki trójwalentnej zawierającej linię B/Victoria, RR = 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07). W przypadku oceny bezpieczeństwa u osób w wieku od 6 miesięcy do 18 lat zarówno QIV, jak i TIV charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa, z tym, że w przypadku czterowalentnej szczepionki przeciw grypie istotnie częściej obserwowany był ból w miejscu iniekcji (RR = 1,09 [95% CI: 1,02; 1,17], p = 0,02).

Celem dwóch dodatkowych, opisanych w niniejszym rozdziale opracowań bez wykonanego przeglądu systematycznego – *Gresset-Bourgeois 2018* i *Montomoli 2018* – była ocena produktu leczniczego VaxigripTetra. Pierwsze opracowanie wtórne przedstawiało wyniki w populacji dzieci i młodzieży na podstawie 4 prób (*Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016*, *Pepin 2016* oraz *Pepin 2019* [wstępne wyniki opisane w doniesieniu konferencyjnym *Pepin 2017*]) oraz dodatkowo rezultaty w populacji dorosłych na podstawie badań *Choi 2018*, *Pepin 2013* i *Sesay 2018*. Te same publikacje uwzględniono w opracowaniu *Montomoli 2018*. Oba opracowania wtórne potwierdziły wysoką immunogenność QIV, która jest nie gorsza względem TIV dla tych samych szczepów i wyższa dla alternatywnego szczepu linii B oraz wykazały podobny profil bezpieczeństwa między QIV, a TIV. Dane z badania *Pepin 2019* wskazują z kolei na skuteczność QIV w ochronie przed potwierdzoną laboratoryjnie chorobą grypopodobną, wywołaną tak przez jakiegokolwiek szczepy wirusa krążące w środowisku, jak i te, znajdujące się w szczepionce.

Włączony przegląd systematyczny potwierdził trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nim żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego

raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Wnioskowanie to potwierdza także wybór badań klinicznych opisanych w opracowaniach niebędących przeglądami systematycznymi, a podsumowującymi zbiorczo dane na temat produktu leczniczego VaxigripTetra.

Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonego przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki*	Wnioski
<p>Huang 2020</p> <p>cel: ocena immunogenności i bezpieczeństwa czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do szczepionek trójwalentnych u dzieci i młodzieży</p> <p>konflikt interesów: nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p>źródło finansowania: grant National Natural Science Foundation of China (81672005, U1611264, 81001271, 81721091) oraz the Mega-Project of National Science and Technology for the 12th and 13th Five-Year Plan of China (2018ZX10715-014-002 and 2014ZX10004008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> • Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library (wyszukiwania do dnia 12 lutego 2019) • Dodatkowo przeszukiwano istotne czasopisma, takie jak „Vaccine” oraz referencje do odnalezionych danych • Nie podano, aby zastosowano ograniczenia ze względu na język publikacji ▪ Oceniana interwencja: porównanie grup QIV vs TIV (TIV-Vic [A/H1N1, A/H3N2 i B/Victoria] lub TIV-Yam [A/H1N1, A/H3N2 i B/Yamagata]); QIV zawierał 15 mg każdego ze szczepu, podobnie jak TIV; szczepionki powinny zawierać 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu, a uczestnicy otrzymywali je w postaci iniekcji dożylnych w dawce 0,5 ml lub 7,5 µg hemaglutyniny podawane jako dawka 0,25 ml; wykluczano próby, gdzie białko szczepionki składało się z podjednostek, atenuowanych wirusów bądź rekombinowanego białka ▪ Oceniana populacja: zdrowe dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do 18 lat (włącznie); wykluczano badania na 	<p>Wang 2017, Wang 2016, Pepin 2016, Lee 2018, Langley 2015, Greenberg 2014, Domachowski 2013, Langley 2013 i Pepin 2019 (wszystkie próby, poza Pepin 2016 i Pepin 2019, nie oceniały produktu leczniczego VaxigripTetra i w niniejszym raporcie zostały wykluczone z uwagi na nieprzewidywalną interwencję)^</p>	<p>Ocena immunogenności (dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H1N1 (dla TIV-B/Yam): 1,01 (95% CI: 0,95; 1,08) (5 badań, w tym Pepin 2019) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H3N2 (dla TIV-B/Yam): 1,11 (95% CI: 0,98; 1,25) (5 badań, w tym Pepin 2019) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla Victoria (dla TIV-B/Yam): 4,74 (95% CI: 2,76; 8,14), p < 0,00001 (5 badań, w tym Pepin 2019) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla Yamagata (dla TIV-B/Yam): 0,99 (95% CI: 0,81; 1,20) (5 badań, w tym Pepin 2019) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H1N1 (dla TIV-B/Yam): 1,22 (95% CI: 0,93; 1,59) (3 badania) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H3N2 (dla TIV-B/Yam): 1,15 (95% CI: 0,98; 1,34) (3 badania) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla Victoria (dla TIV-B/Yam): 2,41 (95% CI: 1,42; 4,10) (3 badania) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla Yamagata (dla TIV-B/Yam): 1,07 (95% CI: 0,96; 1,21) (3 badania) <p>Ocena immunogenności (dzieci w wieku od 3 do 18 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H1N1 (dla TIV-B/Vic): 1,02 (95% CI: 0,97; 1,08) (5 badań, w tym Pepin 2016) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H3N2 (dla TIV-B/Vic): 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), p = 0,01 (5 badań, w tym Pepin 2016) 	<p>W obu analizowanych w opracowaniu grupach wiekowych QIV wykazywał podobną immunogenność dla tych szczepów, które znajdują się w TIV, ale w odniesieniu do unikatowego szczepu linii B wirusa grypy immunogenność ta była istotnie większa. Ogółem profil bezpieczeństwa między analizowanymi rodzajami szczepionek był podobny i akceptowalny, z tym, że czterowalentna inaktywowana szczepionka charakteryzowała się znacząco większą częstością występowania bólu w miejscu iniekcji.</p>

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki*	Wnioski
	<p>zwierzętach, w populacji dorosłych lub osób z obniżoną odpornością (<i>immunocompromised</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oceniane punkty końcowe: immunogenność i bezpieczeństwo ▪ Rodzaj badań: badania RCT (wykluczano badania eksperymentalne [<i>experimental</i>] oraz obserwacyjne próby epidemiologiczne [<i>observational epidemiologic studies</i>]); ponadto nie włączano także prób, w których dane były niekompletne, prób, gdzie nie podano informacji o liczbie pacjentów poddanych analizie surowicy, o liczbie przeprowadzonych szczepień, a także bez danych wymaganych w badaniu ▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność 		<ul style="list-style-type: none"> • RR dla wskaźnika serokonwersji dla A/Victoria (dla TIV-B/Vic): 1,09 (95% CI: 0,96; 1,23) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla A/Yamagata (dla TIV-B/Vic): 2,30 (95% CI: 1,83; 2,88), $p < 0,00001$ (4 badania) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H1N1 (dla TIV-B/Vic): 0,99 (95% CI: 0,99; 1,00) (4 badania, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H3N2 (dla TIV-B/Vic): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,00) (4 badania, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla A/Victoria (dla TIV-B/Vic): 1,01 (95% CI: 0,98; 1,04) (4 badania, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla A/Yamagata (dla TIV-B/Vic): 1,16 (95% CI: 1,03; 1,30), $p = 0,02$ (3 badania) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H1N1 (dla TIV-B/Yam): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,02) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H3N2 (dla TIV-B/Yam): 1,02 (95% CI: 0,99; 1,05) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla Victoria (dla TIV-B/Yam): 3,09 (95% CI: 1,99; 4,78), $p < 0,00001$ (5 badań) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla Yamagata (dla TIV-B/Yam): 1,00 (95% CI: 0,97; 1,03) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H1N1 (dla TIV-B/Yam): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,00) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H3N2 (dla TIV-B/Yam): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,00) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla Victoria (dla TIV-B/Yam): 1,72 (95% CI: 1,22; 2,41), $p = 0,002$ (4 badania) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla Yamagata (dla TIV-B/Yam): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,00) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) 	

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki*	Wnioski
			<p>Ocena immunogenności (dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat, dane połączone dla TIV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H1N1: 1,01 (95% CI: 0,95; 1,08) (5 badań, w tym <i>Pepin 2019</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H3N2: 1,11 (95% CI: 0,98; 1,25) (5 badań, w tym <i>Pepin 2019</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla Victoria: 2,31 (95% CI: 1,07; 4,97), p = 0,03 (5 badań, w tym <i>Pepin 2019</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla Yamagata: 1,22 (95% CI: 0,92; 1,63) (5 badań, w tym <i>Pepin 2019</i>) <p>Ocena immunogenności (dzieci w wieku od 3 do 18 lat, dane połączone dla TIV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H1N1: 1,02 (95% CI: 0,98; 1,07) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H3N2: 0,94 (95% CI: 0,79; 1,12) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla A/Victoria: 1,36 (95% CI: 1,07; 1,73), p = 0,01 (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla A/Yamagata: 1,25 (95% CI: 1,06; 1,47), p = 0,009 (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H1N1: 1,13 (95% CI: 1,02; 1,25), p = 0,02 (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H3N2: 1,14 (95% CI: 1,00; 1,30) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla A/Victoria: 1,22 (95% CI: 0,97; 1,55) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla A/Yamagata: 1,04 (95% CI: 0,99; 1,09) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) 	

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki*	Wnioski
			<p>Ocena bezpieczeństwa (dzieci w wieku od 6 miesięcy do 18 lat, dane połączone dla TIV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR dla spodziewanych (<i>solicited</i>) AEs w miejscu iniekcji: 0,91 (95% CI: 0,73, 1,14) (7 badań, w tym <i>Pepin 2016</i> i <i>Pepin 2019</i>) • RR dla spodziewanych (<i>solicited</i>) AEs ogólnoustrojowych: 1,10 (95% CI: 0,93; 1,29) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i> i <i>Pepin 2019</i>) • RR dla niespodziewanych (<i>unsolicited</i>) AEs: 1,03 (95% CI: 0,94; 1,14) (8 badań, w tym <i>Pepin 2016</i> i <i>Pepin 2019</i>) • RR dla SAEs: 0,91 (95% CI: 0,67; 1,23) (9 badań, w tym <i>Pepin 2016</i> i <i>Pepin 2019</i>) • RR dla bólu w ciągu 0-7 dni po szczepieniu: 1,09 (95% CI: 1,02; 1,17), p = 0,02 (8 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla gorączki w ciągu 0-7 dni po szczepieniu: 1,06 (95% CI: 0,93; 1,20) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla drażliwości (<i>irritability</i>) w ciągu 0-7 dni po szczepieniu: 0,96 (95% CI: 0,79; 1,17) (5 badań) 	

* autorzy opracowania *Huang 2020* przedstawili w tekście publikacji i na wykresach załączonych do niej odmienne wyniki dla niektórych analiz – w niniejszym raporcie zamieszczono dane z wykresów, gdyż zawierają one informacje o tym, ile badań włączono do poszczególnych analiz i czy uwzględniono w nich badania *Pepin 2016* i *Pepin 2019*, które opisane zostały w niniejszym raporcie, a ponadto w przypadku większości informacji przedstawionych w tekście stwierdzono zgodność z rezultatami zaprezentowanymi graficznie na wykresach;

^ autorzy opracowania na niektórych wykresach metaanaliz błędnie zamiast nazwisk autorów podali ich imiona w ramach tworzenia nazw badań, błędne jest też niekiedy podanie daty opublikowania wyników poszczególnych prób – dlatego też autorzy niniejszego raportu przedstawili nazwy badań zgodne z podanymi referencjami (np. w opracowaniu badanie oznaczono jako *Langley 2014*, ale z referencji wynika, że powinno być oznaczone *Langley 2015* czy w opracowaniu badanie oznaczono jako *Pepin 2018*, ale z referencji wynika, że powinno być oznaczone *Pepin 2019*), wykorzystując przy tym nazwiska autorów, a w opisie wyników poszczególnych punktów podano tylko ile prób uwzględniono w poszczególnych metaanalizach, zaznaczając w których uwzględniono badania włączone do niniejszego raportu.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 16 marca 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 757 trafień: 261 w Pubmed, 301 w Embase i 195 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 313 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 444 pozycje, spośród których 387 wykluczono na tym etapie – 18 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 45 było doniesieniami konferencyjnymi, a 95 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 139 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, w 46 opisano nieprawidłową populację (osoby dorosłe), natomiast w 44 – wyniki badań oceniających nieodpowiednią interwencję.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 57 publikacji, spośród których 46 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, w 44 nie odnaleziono poszukiwanej interwencji, natomiast 1 opisywała badanie przeprowadzone w nieprawidłowej populacji, a 1 prezentowała wyniki badania pierwotnego o nieodpowiedniej metodyce. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

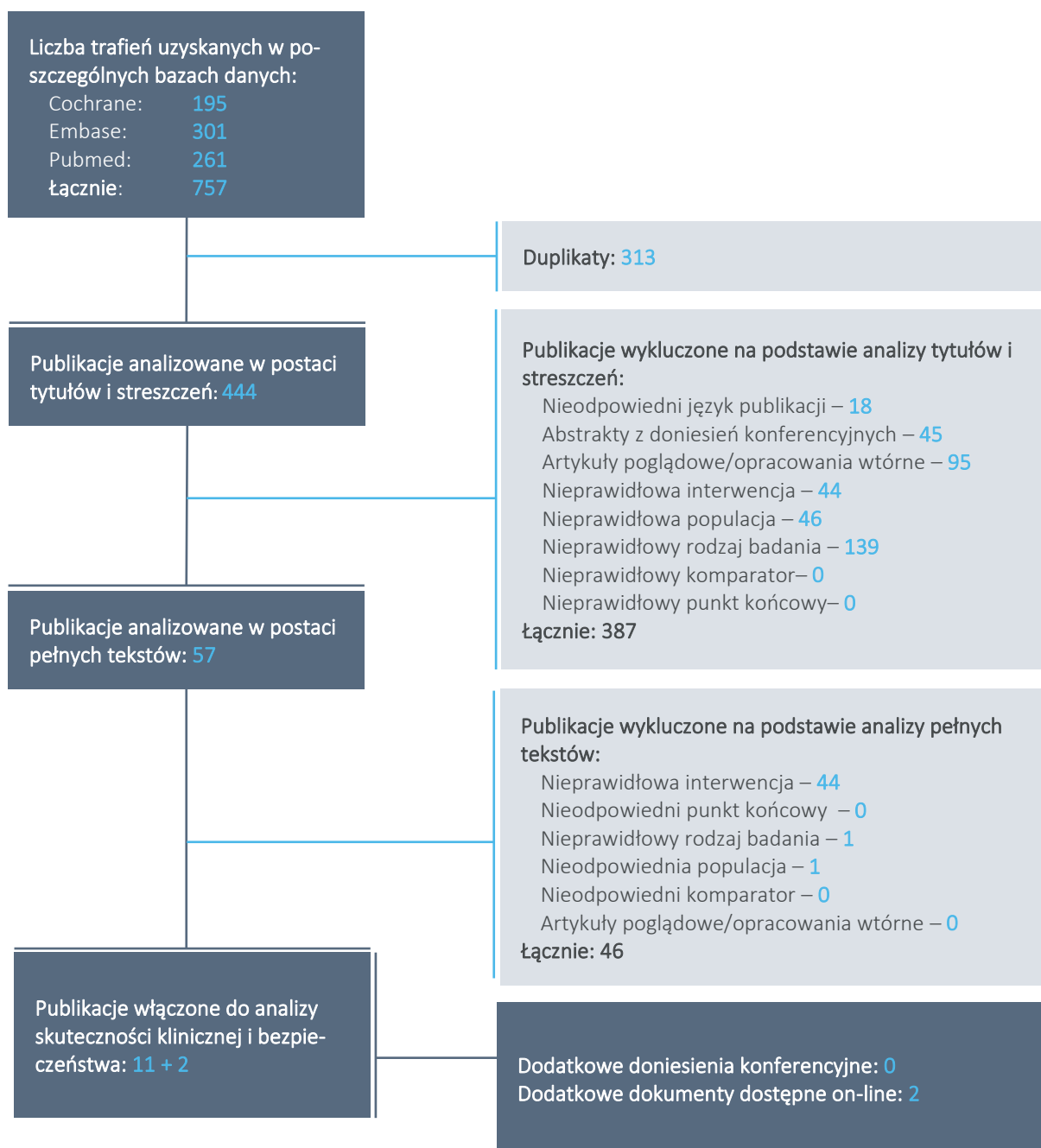
Do raportu włączono 13 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, opisujące 10 prób klinicznych:

- 1 badanie z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w porównaniu do placebo: *Pepin 2019* (opisane w publikacjach *Pepin 2019* i *Pepin 2019a*);
- 2 badania z randomizacją oceniające immunogenność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w porównaniu do szczepionki trójwalentnej (próby wykorzystane w porównaniu pośrednim): *Cadorna-Carlos 2015* i *Pepin 2016*;
- 1 badanie z randomizacją oceniające immunogenność i bezpieczeństwo stosowania standardowej formuły szczepionki VaxigripTetra (przygotowanej do pojedynczego podania) z formułą umożliwiającą wielokrotne użycie pojemnika ze szczepionką: *Ojeda 2019*;
- 1 badanie bez grupy kontrolnej oceniające immunogenność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra): *Lu 2016*;

- 3 badania bez randomizacji (rzeczywista praktyka kliniczna) opisujące bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w zestawieniu ze szczepionkami trójwalentnymi: *Gandhi-Banga 2019*, *Chabanon 2021* i *Serradell 2020*;
- 1 badanie (rzeczywista praktyka kliniczna) przedstawiające wyniki projektu DRIVE, którego celem jest ocena rocznej skuteczności szczepionek przeciw grypie (w tym VaxigripTetra): *Stuurman 2020* (dodatkowo ze strony www.drive-eu.org do opisu włączono 2 raporty na temat skuteczności z sezonów grypowych 2018/2019 i 2019/2020, przeprowadzone w ramach tego projektu: *DRIVE 2018/2019* i *DRIVE 2019/2020*);
- 1 badanie oceniające immunogenność i bezpieczeństwo stosowania *Vesikari 2020* czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (*InfluvacTetra*) w porównaniu do szczepionki trójwalentnej (próba wykorzystana w porównaniu pośrednim): *Vesikari 2020*.

Wyniki wyszukiwania podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 16 marca 2021 roku.

5 VaxigripTetra vs PBO - badania z randomizacją oceniające efektywność kliniczną szczepienia

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w porównaniu do placebo: *Pepin 2019* (opisane w publikacjach *Pepin 2019* i *Pepin 2019a*; w raporcie korzystano również z protokołu badania umieszczonego na stronie www.clinicaltrialsregister.eu [EudraCT, nr 2013-001231-51]).

Było to wieloośrodkowe badanie prowadzone z zaślepieniem, w którym pacjentów przydzielano losowo do jednej z 4 grup, w których stosowano szczepionkę czterowalentną, jedną z dwóch szczepionek trójwalentnych lub placebo. Szczegółowe dane odnośnie metodyki próby *Pepin 2019* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *Pepin 2019* włączonego do oceny efektywności i bezpieczeństwa VaxigripTetra.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Pepin 2019</i> , EudraCT: 2013-001231-51	<i>superiority</i> dla skuteczności klinicznej, <i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i> dla analizy immunogenności	IIA/5 (R2, B2 [^] , W1)	do końca października (Azja i Afryka) lub kwietnia (Europa i Ameryka łacińska) następującego po zaszczepieniu (koniec sezonu grypowego)	tak	QIV: 2721 PBO: 2715 IIV3-1: 183 IIV3-2: 186	analiza skuteczności (populacja skuteczności ⁵) analiza bezpieczeństwa (populacja bezpieczeństwa ⁸)	badanie prowadzone w 49 ośrodkach na terenie 9 państw	<i>Sanofi Pasteur</i>

[^] badanie było zaślepienie dla badacza oceniającego punkty końcowe oraz rodziców opiekunów dziecka w grupach QIV i PBO (osoba podająca szczepionkę nie była zaślepiena). W pozostałych wyróżnionych grupach (IIV3-1, IIV3-2) nie zastosowano zaślepienia;

⁵ analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów z grup QIV i PBO, którzy ukończyli odpowiedni etap badania;

⁸ ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo. Przewidywanych i nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych nie oceniano w kohorcie pacjentów z Republiki Dominikany w sezonie grypowym 2014/2015 na półkuli północnej, z Filipin w sezonie grypowym 2015 na półkuli południowej oraz z Włoch, Hiszpanii i Rumunii w sezonie grypowym 2015/2016 na półkuli północnej.

Głównym celem badania *Pepin 2019* było wykazanie wyższości stosowania szczepionki czterowalentnej nad placebo w ocenie skuteczności klinicznej (zapobieganie grypie potwierdzonej laboratoryjnie). Dodatkowymi celami próby było wykazanie, że analizowana szczepionka czterowalentna jest nie gorsza od trójwalentnej w ocenie HAI GMT dla szczepów obecnych zarówno w QIV i TIV lub jest lepsza od

trójwalentnej w ocenie HAI GMT dla szczepów, którymi różnią się QIV i TIV oraz ocena immunogenności i bezpieczeństwa. Ponieważ w niniejszym raporcie komparatorem nie są szczepionki TIV (które stanowią jedynie wspólny komparator, wykorzystany w porównaniu pośrednim z produktem InfluvacTetra w odpowiedniej grupie wiekowej), w niniejszym rozdziale opisano tylko dane odnoszące się do porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa QIV z placebo, natomiast w kolejnym przedstawiono ocenę immunogenności QIV z tej próby.

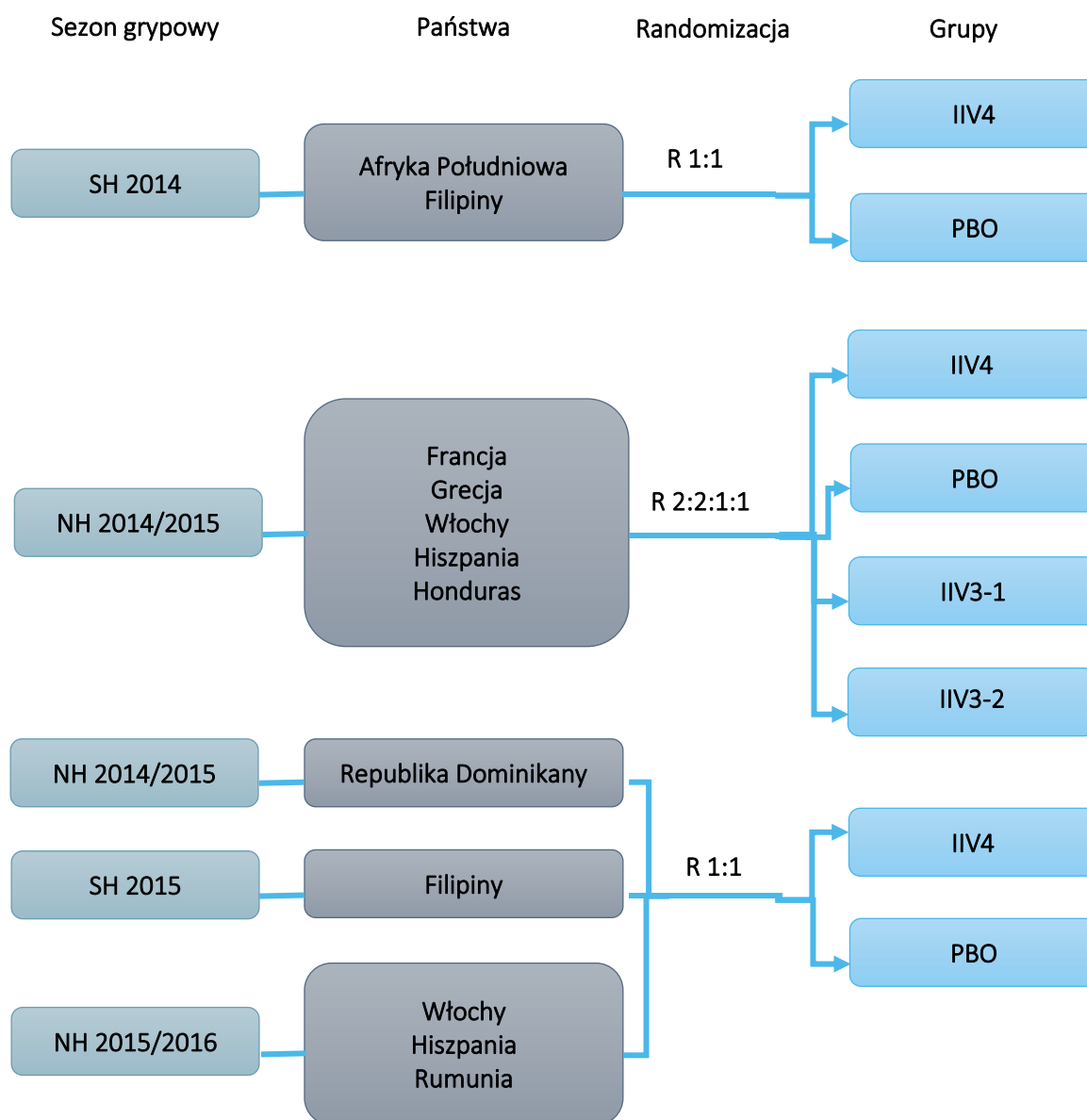
W próbie *Pepin 2019* założono dwa równorzędne główne punkty końcowe: skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla badanej szczepionki. Jako dodatkowe punkty końcowe oceniano inne wskaźniki skuteczności szczepionki (m.in. zapobieganie zachorowaniu na grypę wymagającemu hospitalizacji), immunogenność szczepionki (porównanie ze szczepionką trójwalentną, nieopisywane w niniejszym rozdziale, ale przedstawione w kolejnym rozdziale jako dane tylko dla QIV) oraz bezpieczeństwo.

W ocenie głównych punktów końcowych przedziały ufności obliczono metodą dokładną przy założeniu dwumianowej dystrybucji liczby przypadków w każdej grupie zależnie od całkowitej liczby przypadków. Oba główne punkty końcowe były ocenione przy założeniu jednostronnego nominalnego alfa 0,0015, z czego wynikał 97% dwustronny przedział ufności. Dla każdego z tych punktów końcowych skuteczność uznawano za wykazaną, jeśli dolna granica 97% CI była wyższa niż 20%.

W badaniu określono również założenia dotyczące mocy statystycznej. Oszacowano, że do osiągnięcia 80% mocy statystycznej do stwierdzenia skuteczności szczepionki potrzeba około 553 możliwych do oceny przypadków zachorowania na grypę. Założono, że skuteczność badanej szczepionki wynosi 45% dla szczepów wirusa podobnych do zastosowanych w szczepionce oraz 0% dla innych szczepów. Przyjęto skorygowany jednostronny alfa = 0,001247, dolną granicę przedziału ufności dla skuteczności szczepionki > 20% dla co najmniej jednego głównego punktu końcowego oraz alokację pacjentów 1:1 do grup QIV i PBO. Uwzględniając ogólny odsetek zachorowań w populacji narażonej na poziomie 9% dla wystąpienie grypy w grupie PBO i zakładając, że 90% zrekrutowanych pacjentów będzie mogło być ocenionych w odniesieniu do głównego punktu końcowego oszacowano, że potrzebnych będzie 8536 pacjentów do osiągnięcia 553 oczekiwanych przypadków zachorowania na grypę możliwych do oceny. Zaplanowano dwie analizy *interim*: jedną po stwierdzeniu 200 przypadków zachorowań na grypę, a drugą po wystąpieniu 375 przypadków. Druga z nich nie została przeprowadzona ze względu na wykazanie skuteczności

szczepionki podczas pierwszej analizy *interim*. Z tego powodu rekrutacja pacjentów została zakończona przed osiągnięciem założonej liczebności próby.

Ocenę kliniczną szczepionki przeprowadzano w 3 kohortach, zależnych od sezonu grypowego na odpowiedniej półkuli i w danym państwie. Podczas sezonu SH (półkula południowa, z ang. *southern hemisphere*) 2014 pacjenci z Afryki Południowej i Filipin byli przydzielani losowo w proporcji 1:1 do grupy QIV lub PBO, natomiast podczas sezonu NH (półkula północna, z ang. *northern hemisphere*) 2014/2015 uczestnicy z Francji, Grecji, Włoch, Hiszpanii i Hondurasu byli randomizowani do grup QIV, PBO, IIV3-1 i IIV3-2 w proporcji odpowiednio 2:2:1:1. Pozostali pacjenci (sezon NH 2014/2015 w Republice Dominikany, SH 2015 na Filipinach oraz NH 2015/2016 we Włoszech, Hiszpanii i Rumunii) byli przydzielani losowo w stosunku 1:1 do grupy QIV i PBO. Kohorty te pokazano na schemacie poniżej.

Wykres 2. Kohorty pacjentów włączone do badania *Pepin 2019* (*Pepin 2019*).

Część pacjentów, którzy otrzymali przydzieloną szczepionkę/placebo podczas sezonu grypowego NH 2014/2015 mogła być powtórnie zaszczepiona szczepionką czterowalentną w następnym sezonie grypowym.

Ostatecznie do grupy QIV przydzielono 2721 pacjentów, do grupy PBO 2715 pacjentów, a w grupach IIV3-1 i IIV3-2 znalazło się odpowiednio 183 i 186 osób. Główny etap badania ukończyło 2559 (94,0%) osób z grupy QIV i 2570 (94,7%) z grupy PBO, a w grupach IIV3-1 i IIV3-2 odpowiednio 94,5% oraz 96,2% uczestników próby. Najczęstszymi powodami wcześniejszego przerwania badania były

nieprzestrzeganie protokołu badania (2,3% pacjentów przydzielonych do grup QIV i PBO) oraz wycofanie się pacjenta z badania (2,1% pacjentów w grupach QIV i PBO). Zdarzenia niepożądane były powodem zakończenia badania jedynie u pojedynczych pacjentów z grup QIV i PBO i uznano, że nie były one związane ze szczepieniem. Ocenę efektywności klinicznej szczepionki prowadzono do końca bieżącego sezonu grypowego.

Część pacjentów (213 z grupy QIV i 41 z grupy PBO) została wybrana i zaproszona do udziału w drugim etapie badania, w którym otrzymywali szczepionkę czterowalentną w następnym sezonie grypowym. Etap ten ukończyli prawie wszyscy pacjenci (poza 4 z grupy QIV).

Szczegółowe dane dotyczące przepływu pacjentów w badaniu *Pepin 2019* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu *Pepin 2019* (*Pepin 2019*).

Etap badania	QIV, n (%*)	PBO, n (%*)	IIV3-1, n (%*)	IIV3-2, n (%*)
Rekrutacja		5806		
nieprzestrzeganie protokołu badania [^]		1		
Randomizacja	2721	2715	183	186
Nieukończenie głównego etapu badania, n (%)*	162 (6,0%)	145 (5,3%)	10 (5,5%)	7 (3,8%)
SAEs niezwiązane ze szczepieniem	5 (0,2%*)	1 (< 0,1%)	-	-
AEs niezwiązane ze szczepieniem	3 (0,1%*)	-	-	-
nieprzestrzeganie protokołu badania	62 (2,3%*)	63 (2,3%)	5 (2,7%)	2 (1,1%)
utrata z obserwacji	32 (1,2%*)	28 (1,0%)	1 (0,5%)	-
wycofanie się pacjenta z badania	60 (2,2%*)	53 (2,0%)	4 (2,2%)	5 (2,7%)
Ukończenie głównego etapu badania	2559 (94,0%*)	2570 (94,7%)	173 (94,5%)	179 (96,2%)
Losowo wybrani do powtórnego szczepienia szczepionką czterowalentną w następnym sezonie grypowym	213 (7,8%*)	41 (1,5%*)	-	-
nieprzestrzeganie protokołu badania ^{^^}	2 (0,9%*)	-	-	-
wycofanie się pacjenta z badania ^{^^}	2 (0,9%*)	-	-	-

Etap badania	QIV, n (%*)	PBO, n (%*)	IIV3-1, n (%*)	IIV3-2, n (%*)
Ukończyli etap powtórnego szczepienia szczepionką czterowalentną ^{^^}	209# (%*)	41 (100%*)	-	-

SAEs (z ang. *serious adverse events*) – ciężkie zdarzenia niepożądane, AEs (z ang. *adverse events*) – zdarzenia niepożądane;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] 1 pacjent otrzymał dawkę preparatu placebo przed procesem randomizacji i przez to nie został przydzielony do żadnej z badanych grup;

^{^^} odsetek wyliczony względem liczby osób włączonych do powtórnego zaszczepienia w kolejnym sezonie grypowym;

w odniesieniu do liczby pacjentów z grupy QIV, którzy ukończyli etap powtórnego szczepienia szczepionką czterowalentną, pojawiła się nieścisłość między publikacją *Pepin 2019*, gdzie podano liczbę 213 pacjentów, a protokołem próby zamieszczonym w serwisie EudraCT, gdzie zaraportowano liczbę 209 pacjentów. Ze względu na zgodność z przepływem pacjentów w badaniu, gdzie opisano utratę 4 pacjentów podczas tego etapu badania, za prawidłową uznano liczbę podaną w protokole badania i tę umieszczono w powyższej tabeli.

Ocenę jakości badań uwzględnionych w analizie wykonano przy pomocy skali Jadad. Szczegółowy wynik oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wynik oceny jakości badania *Pepin 2019* według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
tak	Lista randomizacji generowana była przy użyciu metody bloków z permutacją, zastosowano interaktywny system głosowy/sieciowy	tak	Badanie było zaślepienie dla badacza oceniającego punkty końcowe oraz rodziców opiekunów dziecka w grupach QIV i PBO (osoba podająca szczepionkę nie była zaślepiena); w grupach IIV3-1 i IIV3-2 nie zastosowano zaślepienia	tak

Badanie uzyskało 5 punktów (na 5 możliwych) w skali Jadad – była to próba z randomizacją i sposób randomizacji został opisany i był poprawny, do tego badanie opisano jako zaślepienie (względem analizowanego porównania z placebo) i opisano sposób zaślepienia. W badaniu podano również informacje o przepływie pacjentów, w tym również o utracie osób z badania.

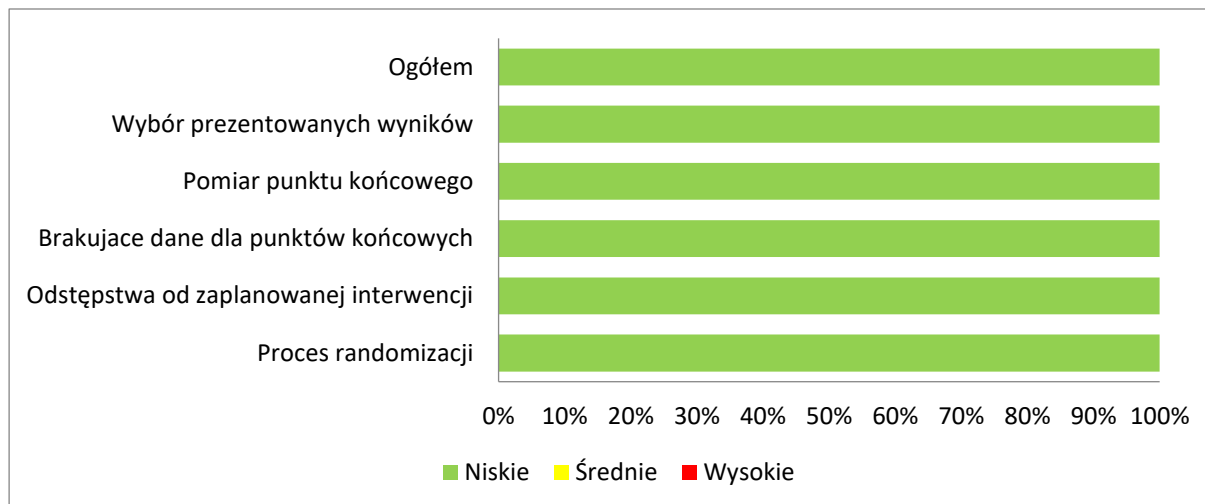
Przeprowadzono również ocenę ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w ocenie punktów końcowych uwzględnianych w badaniu *Pepin 2019*. Ocenę wykonano przy użyciu narzędzia ROB2, opracowanego przez organizację *Cochrane Collaboration*. Szczegółową ocenę zamieszczono w załączniku do niniejszej analizy, natomiast w tabeli poniżej podsumowano skrótowo wyniki tej oceny.

Tabela 10. Wynik oceny ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w ocenie punktów końcowych badania *Pepin 2019*.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Ryzyko zachorowania na grype	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Jak już wspomniano powyżej, proces randomizacji został wykonany poprawnie (użycie metody permutowanych bloków, randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu głosowego lub internetowego), więc nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w wyniku nieprawidłowości było istotne. Ryzyko wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji również uznano za niskie – w badaniu co prawda nie zastosowano podejścia ITT, ale w większości przypadków oceniane populacje stanowiły większość populacji ITT, a usunięcie pacjentów z oceny nie wynikało z nieprzyjęcia interwencji, a usunięcia osób z badania już po randomizacji – najczęściej w wyniku nieprzetrzegania protokołu lub wycofania zgody na udział w badaniu. Z tego względu również ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych zostało uznane za niskie – w przypadku oceny skuteczności klinicznej względem placebo w ocenie uwzględniono znaczną większość pacjentów (> 91%), natomiast w ocenie immunogenności co prawda uwzględniono mniejszą liczbę osób (około 36%), ale z uwagi na brak porównania dla tego punktu końcowego (ocena jedynie w grupie QIV), oraz jego specyfikę (ocena średniej wartości miana przeciwciał), należy uznać że nie miało to większego wpływu na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Podobnie, ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród osób poddanych randomizacji otrzymujących szczepienie, ale dla niektórych zdarzeń raportowana liczba osób w której je oceniano była niższa niż zadeklarowana – uznano jednak, że różnice te nie wynikały z próby ukrycia wyników bezpieczeństwa badania, i nie usuwano osób z określonym zdarzeniem – odsetki pacjentów z danym zdarzeniem był podobne do raportowanych w innych badaniach nad szczepionką VaxigripTetra, a dane o zgonach i AEs specjalnego zainteresowania również nie zostały pominięte. W przypadku pozostałych dwóch domen, nie stwierdzono by ani pomiar punktów końcowych, ani wybór prezentowanych wyników był istotnym źródłem błędu systematycznego. Ogółem, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu uznano za niskie. Wyniki oceny podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Wyniki analizy ROB2 dla badania *Pepin 2019*.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Pepin 2019* rekrutowano dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy, które były zdrowe oraz nie były szczepione wcześniej na grypę, ani nie przechodziły grypy w przeszłości. Dodatkowo dzieci w wieku < 24 miesiące musiały być urodzone w ≥ 37 tygodniu ciąży lub mieć urodzeniową masę ciała $\geq 2,5$ kg.

Kryteria selekcji pacjentów do badania *Pepin 2019* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów do badania *Pepin 2019* (*Pepin 2019*).

Kategoria	Kryteria selekcji
Kryteria włączenia	
Kryteria ogólne dotyczące pacjenta	Zdrowe dzieci w wieku 6-35 miesięcy Dzieci w wieku < 24 miesiące musiały być donoszone (urodzone w ≥ 37 tygodniu ciąży) lub mieć urodzeniową masę ciała $\geq 2,5$ kg
Wywiad w kierunku grypy i szczepienia na grypę	Dzieci nieszczepione wcześniej na grypę i nieprzechodzące wcześniej zakażenia wirusem grypy według rodziców lub opiekunów
Kryteria wykluczenia	
Choroby pacjenta	Umiarkowana lub ciężka ostra choroba lub zakażenie (w ocenie badacza) lub choroba przebiegająca z gorączką (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) w dniu szczepienia Choroba przewlekła mogąca wpływać na przebieg lub możliwość ukończenia badania Stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności w ciągu 3 miesięcy przed badaniem Seropozytywność w kierunku zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV
Stosowane leczenie/szczepionki	Stosowane lub planowane szczepienie od 2 tygodni przed pierwszą dawką szczepionki w badaniu do 2 tygodni po ostatniej dawce szczepionki w badaniu

Kategoria	Kryteria selekcji
	Stosowanie immunoglobulin lub preparatów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem
	Stosowanie leczenia immunosupresyjnego w ciągu 3 miesięcy przed badaniem
	Długoterminowa terapia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami (> 2 tygodnie bez przerwy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem)
Przeciwwskazania do szczepienia	Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik preparatu lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę zawierającą którykolwiek z tych składników
	Małopłytkowość lub zaburzenia krwawienia lub stosowanie leków przeciwzakrzepowych stanowiących przeciwwskazanie do domięśniowego wstrzyknięcia szczepionki w ciągu 3 tygodni przed włączeniem

W próbie *Pepin 2019* określono również kryteria wykluczenia pacjenta z badania. Osoby włączane nie mogły w dniu szczepienia mieć gorączki ani umiarkowanej lub ciężkiej ostrej choroby/zakażenia. Ponadto kryterium wykluczenia stanowiła choroba przewlekła mogąca wpływać na przebieg badania oraz występowanie niedoboru odporności w ciągu 3 miesięcy przed badaniem. Pacjenci nie mogli być seropozytywni w odniesieniu do zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV.

Włączane osoby nie mogły stosować szczepionek od 2 tygodni przed pierwszą dawką do 2 tygodni po ostatniej dawce szczepionki w badaniu. Ponadto w ciągu 3 miesięcy przed badaniem pacjenci nie mogli stosować immunoglobulin, preparatów krwiopochodnych, leczenia immunosupresyjnego i długoterminowej terapii działającymi ogólnoustrojowo glikokortykosteroidami. W ciągu 3 tygodni przed włączeniem nie mogła u nich także występować małopłytkowość i zaburzenia krwawienia oraz nie mogli stosować leków przeciwzakrzepowych stanowiących przeciwwskazanie do domięśniowego wstrzyknięcia szczepionki.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki populacji badania *Pepin 2019* zebrano w tabeli poniżej. Ze względu na analizowane w niniejszym rozdziale porównanie szczepionki czterowalentnej z placebo opisano jedynie charakterystyki tych grup.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka populacji badania *Pepin 2019*; QIV vs PBO (*Pepin 2019*).

Kategoria	QIV N = 2721	PBO N = 2715
Płeć męska, n (%)	1388 (51,0%)	1425 (52,5%)
Wiek, średnia (SD) [miesiące]	19,7 (8,4)	19,8 (8,4)

Kategoria	QIV N = 2721	PBO N = 2715
Obecność czynników ryzyka [^] powikłań związanych z grypą, n (%)	30 (1,1%)	30 (1,1%)
Grupa etniczna, n (%)		
rasa biała	505 (18,6%)	507 (18,7%)
azjatycka	1504 (55,3%)	1504 (55,4%)
rasa czarna lub Afroamerykanie	261 (9,6%)	252 (9,3%)
Indianie amerykańscy ^{&} lub natywne ludy Alaski	207 (7,6%)	205 (7,6%)
natywne ludy Hawajów lub rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Region, n (%)		
Afryka	251 (9,2%)	249 (9,2%)
Azja	1498 (55,1%)	1501 (55,3%)
Europa	528 (19,4%)	523 (19,3%)
Ameryka Łacińska	444 (16,3%)	442 (16,3%)

[^] za czynniki ryzyka uznawano występowanie przewlekłych schorzeń układu oddechowego, serca, nerek, metabolicznych lub hematologicznych;

[&] jako Indianie amerykańscy byli kwalifikowani również pacjenci z Ameryki Łacińskiej.

Nieco ponad połowa pacjentów włączonych do badania *Pepin 2019* była płci męskiej, a średni wiek wynosił 19,7 (SD: 8,4) miesiąca w grupie QIV i 19,8 (SD: 8,4) miesiąca w grupie PBO. Ok. 1% dzieci w obu grupach wykazywała obecność określonych w badaniu czynników ryzyka powikłań związanych z grypą. Ponad 50% pacjentów w obu grupach pochodziło z Azji, ok. 19% z Europy, a ok. 16% z Ameryki Łacińskiej. Jak wskazali autorzy badania, charakterystyk wyjściowe osób włączonych do obu analizowanych grup były podobne.

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

Pacjenci w badaniu *Pepin 2019* mogli być przydzieleni do jednej z 4 grup: QIV (VaxigripTetra), PBO, IIV3-1 i IIV3-2. W każdej z nich osoby włączone otrzymywały dwa wstrzyknięcia domięśniowe lub głębokie podskórne 0,5 ml odpowiedniego preparatu w odstępie 28 dni.

Szczepionka czterowalentna stosowana w grupie QIV zawierała rekomendowane przez WHO szczepy A(H3N2), A(H1N1), B linii Victoria oraz B linii Yamagata (15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu). Pacjenci w grupie PBO otrzymywali preparat soli fizjologicznej. Szczepionki trójwalentne (TIV) zawierały: IIV3-1 – szczepy A rekomendowane przez WHO (A[H1N1] oraz A[H3N2]) oraz

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

nierekomendowany przez WHO szczep B linii Victoria, a IIV3-2 - szczep A rekomendowane przez WHO (A[H1N1] oraz A[H3N2]) i rekomendowany szczep B linii Yamagata.

Dodatkowo losowo wybrani pacjenci z grup QIV i PBO zostali włączeni do drugiego etapu badania, gdzie wszyscy otrzymywali badaną szczepionkę czterowalentną w następnym sezonie grypowym: 1 dawkę 0,5 ml w przypadku grupy QIV i 2 dawki 0,5 ml w odstępie 28-dniowym w przypadku grupy PBO.

Dane dotyczące interwencji stosowanych w badaniu *Pepin 2019* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka procedur stosowanych w badaniu *Pepin 2019* (*Pepin 2019*).

QIV	PBO	IIV3-1	IIV3-2
Rodzaj szczepionki			
<p>Szczepionka czterowalentna (VaxigripTetra) zawierająca szczepy:</p> <p><u>sezony SH 2014 i NH 2014/2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/California/7/2009 (H1N1) ▪ A/Texas/50/2012 (H3N2) ▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) ▪ B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata) <p><u>sezony SH 2015 i NH 2015/2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/California/7/2009 (H1N1) ▪ A/South Australia/55/2014 (H3N2) ▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) ▪ B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata) 			
Preparat solii fizjologicznej			
<p>Szczepionka trójwalentna zawierająca szczepy:</p> <p><u>sezon NH 2014/2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/California/7/2009 (H1N1) ▪ A/Texas/50/2012 (H3N2) ▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) 			
<p>Szczepionka trójwalentna zawierająca szczepy:</p> <p><u>sezon NH 2014/2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/California/7/2009 (H1N1) ▪ A/Texas/50/2012 (H3N2) ▪ B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata) 			
<p>Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Były to szczepionki inaktywowane, zawierające rozszczepiony wirion i nie zawierały tiomersalu.</p>			
Sposób stosowania			
<p>Pacjenci otrzymywali dwa wstrzyknięcia (domięśniowo lub głęboko podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego lub uda) 0,5 ml przydzielonej szczepionki w odstępie 28 dni.</p>			
<p>Grupy QIV i PBO:</p> <p>Losowo wybrana podgrupa pacjentów otrzymująca odpowiedni preparat w sezonie 2014/2015 została wybrana do powtórnego zastosowania szczepionki czterowalentnej w sezonie 2015/2016: 1 dawki 0,5 ml w przypadku grupy QIV i 2 dawek 0,5 ml w odstępie 28-dniowym w przypadku grupy PBO.</p>			
<p>SH (z ang. <i>southern hemisphere</i>) – półkula południowa, NH (z ang. <i>northern hemisphere</i>) – półkula północna.</p>			

5.4 Skuteczność kliniczna

Porównanie skuteczności klinicznej VaxigripTetra z placebo oceniano na podstawie danych z grup QIV i PBO. Jako równorzędne główne punkty końcowe przyjęto skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną w badaniu laboratoryjnym) wywołaną przez dowolne wirusy typu A lub B oraz przez szczepy wirusa podobne do właściwych dla szczepionki. Ponadto skuteczność szczepionki analizowano w zależności od metody potwierdzenia grypy, w zależności od szczepu wirusa, a jako dodatkowe wskaźniki skuteczności przyjęto zapobieganie grypie związanej z ostrym zapaleniem ucha środkowego, ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, wizytą w szpitalu, hospitalizacją, absenteizmem rodzica i zastosowaniem antybiotyków.

Do analizy immunogenności szczepionki VaxigripTetra w badaniu *Pepin 2019* użyto wskaźników GMT, GMTR oraz SCR (ocena immunogenności szczepionki została opisana w rozdziale 8). Ponadto w badaniu *Pepin 2019* oceniano bezpieczeństwo czterowalentnej szczepionki (dane względem placebo przedstawiono w kolejnym rozdziale).

Szczegóły dotyczące definicji punktów końcowych ocenianych w próbie *Pepin 2019* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniu *Pepin 2019* (*Pepin 2019*, *Pepin 2019a*).

Punkt końcowy	Definicja
Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>) w zapobieganiu zachorowaniu na grypę	Skuteczność szczepionki określano wzorem $VE = 100\% \times (1 - [\text{liczba przypadków grypy w grupie QIV/liczebność grupy QIV}]/[\text{liczba przypadków grypy w grupie PBO/liczebność grupy PBO}])$ Grypę potwierdzano za pomocą metod laboratoryjnych, badania RT-PCR lub w hodowli wirusa. Ponadto określano skuteczność szczepionki w odniesieniu do poszczególnych szczepów wirusa oraz skuteczność w zapobieganiu grypie związanej z ostrym zapaleniem ucha środkowego, ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, wizytą w szpitalu (w tym wizyta w poradni, przyjęcie na obserwację w szpitalu [<i>outpatient hospitalization</i>] i hospitalizacja pacjenta), hospitalizacją, absenteizmem rodzica i zastosowaniem antybiotyków.
GMT	GMT (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – średnia geometryczna miana przeciwciał
GMTR	GMTR (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał Iloraz średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu i średniej geometrycznej miana przeciwciał przed szczepieniem
SCR lub istotny wzrost miana przeciwciał HAI	SCR (z ang. <i>seroconversion rate</i>) – wskaźnik serokonwersji; zdefiniowano jako odsetek osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem < 10 wyjściowo i ≥ 40 po 28 dniach od ostatniej dawce szczepienia

Punkt końcowy	Definicja
	Istotny wzrost miana przeciwciał HAI – zdefiniowano jako odsetek uczestników z mianem przedszczepiennym ≥ 10 wyjściowo i 4-krotnym wzrostem tego miana po 28 dniach od ostatniej dawki szczepienia
Bezpieczeństwo	Częstość zdarzeń niepożądanych

5.4.1 Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podziale na metodę potwierdzenia zachorowania oraz wykryty szczep wirusa

W publikacji *Pepin 2019* przedstawiono dane dotyczące skuteczności szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do placebo w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie, w badaniu RT-PCR oraz poprzez hodowlę wirusa. Dodatkowo analiza uwzględniała wykryte u chorego szczepy wirusa.

Tabela 15. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podziale na metodę potwierdzenia zachorowania oraz wykryty szczep wirusa; QIV vs PBO (*Pepin 2019*).

Punkt końcowy	QIV, n (%) N = 2489	PBO, n (%) N = 2491	Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>)
Główny punkt końcowy			
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez			% (97% CI)
dowolny wirus grypy typu A lub B	120 (4,82%)	245 (9,84%)	50,98 (37,36; 61,86)
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	24 (0,96%)	76 (3,05%)	68,40 (47,07; 81,92)
Dodatkowe punkty końcowe			
Grypa potwierdzona w badaniu RT-PCR spowodowana przez			% (95% CI)
dowolny wirus grypy typu A lub B	118 (4,74%)	243 (9,76%)	51,40 (39,20; 61,33)
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	24 (0,96%)	76 (3,05%)	68,40 (49,42; 80,91)
Grypa potwierdzona w hodowli wirusa spowodowana przez			
dowolny wirus grypy typu A lub B	91 (3,66%)	214 (8,59%)	57,44 (45,36; 67,07)
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	22 (0,88%)	74 (2,97%)	70,25 (51,56; 82,40)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez szczep			
dowolny wirus grypy typu A	65 (2,61%)	147 (5,90%)	55,75 (40,35; 67,47)
A(H1N1)	11 (0,44%)	44 (1,77%)	74,98 (50,77; 88,35)
A(H3N2)	53 (2,13%)	103 (4,13%)	48,50 (27,59; 63,75)

Punkt końcowy	QIV, n (%) N = 2489	PBO, n (%) N = 2491	Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>)
dowolny wirus grypy typu B	58 (2,33%)	106 (4,26%)	45,24 (23,88; 60,94)
B (linia Victoria)	12 (0,48%)	20 (0,80%)	39,95 (-28,98; 73,24)
B (linia Yamagata)	26 (1,04%)	63 (2,53%)	58,70 (33,81; 74,90)

RT-PCR (z ang. *reverse transcription-polymerase chain reaction*) - reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją.

W zakresie głównych punktów końcowych wykazano istotnie wyższą skuteczność szczepionki czterowalentnej w porównaniu do placebo w zapobieganiu zachorowaniu na gripę potwierdzoną laboratoryjnie spowodowaną przez dowolny wirus grypy typu A lub B (QIV vs PBO, 120 [4,82%] vs 245 [9,84%], VE = 50,98% [97% CI: 37,36; 61,86]) oraz przez szczepy wirusa podobne do właściwych dla szczepionki (24 [0,96%] vs 76 [3,05%], VE = 68,40% [97% CI: 47,07; 81,92]).

Podobne wyniki otrzymano w analizie przypadków grypy potwierdzonych badaniem RT-PCR: wykazano istotnie wyższą skuteczność szczepionki, która wyniosła 51,40% (95% CI: 39,20; 61,33) dla dowolnych szczepów A lub B i 68,40% (95% CI: 49,42; 80,91) dla szczepów wirusa podobnych do właściwych dla szczepionki. Dla przypadków potwierdzonych w hodowli wirusa VE wyniosła 57,44% (95% CI: 45,36; 67,07) dla dowolnych szczepów A lub B i VE = 70,25 % (95% CI: 51,56; 82,40) dla szczepów wirusa podobnych do właściwych dla szczepionki, wskaźniki te były znamienne statystycznie.

Szczepionka VaxigripTetra wykazywała zróżnicowaną skuteczność w zależności od szczepu wirusa. W przypadku wirusów grypy typu A skuteczność wynosiła 55,75% (95% CI: 40,35; 67,47), a wyższa była w przypadku wirusa A(H1N1) niż A(H3N3): 74,98% (95% CI: 50,77; 88,35) vs 48,50% (95% CI: 27,59; 63,75). W przypadku wirusów grypy typu B skuteczność szczepionki była trochę niższa: VE = 45,24% (95% CI: 23,88; 60,94) i została wykazana jedynie dla typu B linii Yamagata (VE = 58,70% [95% CI: 33,81; 74,90]). Różnice dla typu B linii Victoria były nieistotne statystycznie.

5.4.1.1 Analiza w podgrupach wiekowych

W publikacji *Pepin 2019a* przedstawiono skuteczność szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z preparatem placebo w poszczególnych podgrupach wiekowych. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w poszczególnych podgrupach wiekowych; QIV vs PBO (Pepin 2019a).

Grupa wiekowa	QIV		PBO		Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>), % (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez dowolny wirus grypy typu A lub B					
6-11 miesięcy	32 (5,87%)	545	50 (9,04%)	553	35,06 (-3,23; 59,68)
12-23 miesięcy	43 (3,87%)	1111	116 (10,50%)	1105	63,13 (47,26; 76,64)
6-23 miesięcy	75 (4,53%)	1656	166 (10,01%)	1658	54,76 (40,24; 66,03)
24-35 miesięcy	47 (5,06%)	928	89 (9,54%)	933	46,91 (23,57; 63,53)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki					
6-11 miesięcy	5 (0,92%)	545	9 (1,63%)	553	43,63 (-87,30; 85,16)
12-23 miesięcy	9 (0,81%)	1111	46 (4,16%)	1105	80,54 (59,76; 91,63)
6-23 miesięcy	14 (0,85%)	1656	55 (3,32%)	1658	74,51 (53,55; 86,91)
24-35 miesięcy	12 (1,29%)	928	30 (3,22%)	933	59,78 (19,11; 81,25)

Istotną wyższość szczepionki czterowalentnej nad placebo wykazano w przypadku wszystkich wyróżnionych podgrup poza tą w wieku 6-11 miesięcy, gdzie skuteczność wynosiła 35,06% (95% CI: -3,23; 59,68) dla grypy spowodowanej przez dowolny wirus typu A lub B i 43,63% (95% CI: -87,30; 85,16) dla szczepów wirusa grypy podobnych do właściwych dla szczepionki. Należy jednak zwrócić uwagę na zdecydowanie mniejszą liczebność tej podgrupy w stosunku do pozostałych wyróżnionych grup wiekowych.

Najwyższe wskaźniki skuteczności odnotowano w obrębie podgrupy wiekowej 12-23 miesiące, w której skuteczność szczepionki wyniosła 63,13% (95% CI 47,26; 76,64) dla grypy spowodowanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz 80,54% (95% CI 59,76; 91,63) dla grypy wywołanej szczepem wirusa podobnym do właściwych dla szczepionki. Zbliżona była skuteczność w podgrupie wiekowej 6-23 miesięcy, gdzie analogiczne wskaźniki wynosiły odpowiednio 54,76% (95% CI: 40,24; 66,03) i 74,51% (95% CI: 53,55; 86,91).

U dzieci starszych, w wieku 24-35 miesięcy, skuteczność szczepionki była istotna i wyniosła 46,91% (95% CI: 23,57; 63,53) dla dowolnych wirusów typu A lub B oraz 59,78% (95% CI: 19,11; 81,25) dla szczepów podobnych do właściwych dla szczepionki.

5.4.1.2 Dodatkowa analiza ze względu na sezon grypowy i formulację preparatu

W publikacji *Pepin 2019* opisano dodatkowo analizę skuteczności szczepionki VaxigripTetra uwzględniającą formulację szczepionki oraz sezon grypowy. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) w zależności od sezonu grypowego oraz formulacji szczepionki; QIV vs PBO (*Pepin 2019*).

Preparat VaxigripTetra	Sezon grypowy	QIV (N = 2489), n (%)	PBO (N = 2491), n (%)	Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>), % (95% CI)
	SH 2014	61 (5,23%)	104 (8,89%)	41,20 (18,57; 57,85)
QIV preparat 1 [^]	NH 2014/2015	14 (2,86%)	35 (7,07%)	59,59 (22,97; 79,92)
	Ogółem	75 (4,53%)	139 (8,35%)	45,78 (27,70; 59,62)
	SH 2015	19 (3,89%)	44 (8,96%)	56,55 (24,02; 76,04)
QIV preparat 2 [^]	NH 2015/2016	26 (7,56%)	62 (18,51%)	59,16 (34,47; 75,21)
	Ogółem	45 (5,41%)	106 (12,83%)	57,85 (39,73; 70,95)

SH (z ang. *southern hemisphere*) – półkula południowa, NH (z ang. *northern hemisphere*) – półkula północna;

[^] formulacja szczepionki VaxigripTetra różniła się w poszczególnych sezonach grypowych, odpowiednie różnice pokazano w rozdziale opisującym interwencje stosowane w badaniu.

Istotną skuteczność szczepionki VaxigripTetra wykazano dla obu formulacji oraz we wszystkich wyróżnionych sezonach grypowych. Wynosiła ona od VE = 41,20% (95% CI: 18,57; 57,85) w sezonie SH 2014 do VE = 59,59% (95% CI: 22,97; 79,92) w sezonie NH 2014/2015.

5.4.1.3 Analiza wrażliwości

W publikacji *Pepin 2019* przeprowadzono analizę wrażliwości, w której skuteczność szczepionki oceniono u wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki. Analiza ta potwierdziła wyniki głównej analizy: w tej podgrupie pacjentów szczepionka czterowalentna była istotnie skuteczniejsza niż placebo zarówno w przypadku dowolnego wirusa grypy typu A lub B (VE = 52,03% [95% CI: 38,88; 65,26]) oraz w przypadku szczepów wirusa podobnych do właściwych dla szczepionki (VE = 69,33% [95% CI: 49,79; 81,99]). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 18 Skuteczność szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podgrupie wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki; QIV vs PBO (Pepin 2019).

Punkt końcowy	QIV (N = 2489), n (%)	PBO (N = 2491), n (%)	Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine effi-</i> <i>cacy</i>), % (95% CI)
Grypa spowodowana przez			
dowolny wirus grypy typu A lub B	122 (4,72%)	255 (9,84%)	52,03 (38,88; 65,26)
szczepcy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	26 (1,01%)	85 (3,28%)	69,33 (49,79; 81,99)

5.4.2 Dodatkowe wskaźniki skuteczności szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę

W publikacji *Pepin 2019a* opisano wyniki analizy dodatkowych wskaźników skuteczności szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu grypie związanej z ostrym zapaleniem ucha środkowego, ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, wizytą w szpitalu, hospitalizacją, absenteizmem rodzica i zastosowaniem antybiotyków. Dane te zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 19. Skuteczność szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu zachorowaniu na grypę związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego lub ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych; QIV vs PBO (Pepin 2019a).

Punkt końcowy	QIV (N = 2489), n (%)	PBO (N = 2491), n (%)	RR [^] , % (95% CI)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie związana z			
ostrym zapaleniem ucha środkowego	5 (0,20%)	16 (0,64%)	31,28 (8,96;89,34)
ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych	5 (0,20%)	23 (0,92%)	21,76 (6,46; 58,51)

[^] wartość parametru RR (ryzyko względne, z ang. *relative risk*) została obliczona przez autorów badania i podana w publikacji *Pepin 2019a*. Autorzy parametr ten zdefiniowali przy pomocy wzoru: $RR = 100\% \times (\text{liczba przypadków grypy w grupie QIV/liczebność grupy QIV})/(\text{liczba przypadków grypy w grupie PBO/liczebność grupy PBO})$.

Szczepionka VaxigripTetra była istotnie skuteczniejsza niż placebo w zapobieganiu zachorowaniom na grypę związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego (RR = 31,28% [95% CI: 8,96;89,34]) oraz związaną z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych (RR = 21,76% [95% CI: 6,46; 58,51]).

Tabela 20 Skuteczność szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu zachorowaniu na grypę związaną z wizytą w szpitalu, hospitalizacją, absenteizmem rodzica oraz zastosowaniem antybiotyków; QIV vs PBO (Pepin 2019a).

Punkt końcowy	QIV (N = 2584), n (%)	PBO (N = 2591), n (%)	RR [^] , % (95% CI)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie związana z			
wizytą w szpitalu [§]	59 (2,3%)	145 (5,6%)	40,80 (29,62; 55,59)
hospitalizacją	3 (0,12%)	3 (0,12%)	Nie obliczono
absenteizmem rodzica	8 (0,3%)	27 (1,0%)	29,71 (11,66; 67,23)
zastosowaniem antybiotyków	43 (1,7%)	110 (4,2%)	39,20 (26,89; 56,24)

[^] wartość parametru RR (ryzyko względne, z ang. *relative risk*) została obliczona przez autorów badania i podana w publikacji *Pepin 2019a*. Autorzy parametr ten zdefiniowali przy pomocy wzoru: $RR = 100\% \times (\text{liczba przypadków grypy w grupie QIV} / \text{liczebność grupy QIV}) / (\text{liczba przypadków grypy w grupie PBO} / \text{liczebność grupy PBO})$;

[§] w tym wizyta w poradni, przyjęcie na obserwację w szpitalu (*outpatient hospitalization*) i hospitalizacja pacjenta.

Ryzyko zachorowania na grypę było istotnie niższe w grupie QIV niż PBO dla zachorowań związanych z wizytą w szpitalu (RR = 40,80% [95% CI: 29,62; 55,59]), absenteizmem rodzica (RR = 29,71 [95% CI: 11,66; 67,23]) oraz z zastosowaniem antybiotyków (RR = 39,20% [95% CI: 26,89; 56,24]). Wskaźnika RR nie obliczono dla skuteczności szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu grypie związanej z hospitalizacją ze względu na małą liczbę zdarzeń (po 3 w każdej z grup).

5.5 Bezpieczeństwo

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa z badania *Pepin 2019*. Większość zdarzeń niepożądanych występowała rzadko ($\leq 6\%$). U 31,9-66,9% pacjentów (w zależności od grupy) odnotowano spodziewaną reakcję występującą ≤ 7 dni po szczepieniu (ogółem lub występującą w miejscu szczepienia, bądź ogólnoustrojową) oraz nieprzewidywane zdarzenia niepożądane występujące ≤ 28 dni po szczepieniu. W przypadku większości AEs nie odnotowano różnic między wyróżnionymi grupami. Istotnie częściej po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do placebo odnotowano spodziewaną reakcję występującą w ciągu 7 dni po szczepieniu ogółem, jak i taką reakcję stwierdzaną w miejscu iniekcji, odpowiednio RR = 1,11 (95% CI: 1,05; 1,17), NNH = 17 (95% CI: 11; 37), p = 0,0004 i RR = 1,25 (95% CI: 1,14; 1,37), NNH = 13 (95% CI: 9; 22), p < 0,0001. W grupie QIV stwierdzono też pojedyncze ciężkie (*serious*) zdarzenie niepożądane związane ze szczepieniem (łagodny napad padaczkowy związany z wysoką temperaturą ciała [*benign febrile seizure*]) – było to zdarzenie następujące po infekcji górnych dróg oddechowych, nie doprowadziło do przerwania udziału w badaniu, a pacjent wyzdrowiał.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu *Pepin 2019*; QIV vs PBO (publikacja *Pepin 2019*).

Przykładowy wielowierszowy nagłówek	QIV		PBO		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)		
Natychmiastowe nieprzewidywane ^{&} (<i>unsolicited</i>) zdarzenie niepożądane (< 30 min)	1/1614	<0,1% (0,0; 0,3)	2/1612	0,1% (0,0; 0,4)	0,50 (0,05; 5,50) p = 0,5706	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5629
związane ze szczepieniem	1/1614	<0,1% (0,0; 0,3)	1/1612	<0,1% (0,0; 0,3)	1,00 (0,06; 15,95) p = 0,9993	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9993
Spodziewana ^{&} (<i>solicited</i>) reakcja występująca ≤ 7 dni po szczepieniu	1017/1592	63,9% (61,5; 66,2)	921/1595	57,7% (55,3; 60,2)	1,11 (1,05; 1,17) p = 0,0004	0,06 (0,03; 0,10) NNH = 17 (11; 37) p = 0,0004
występująca w miejscu szczepienia	635/1591	39,9% (37,5; 42,4)	508/1593	31,9% (29,6; 34,2)	1,25 (1,14; 1,37) p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,11) NNH = 13 (9; 22) p < 0,0001
ogólnoustrojowa	772/1592	48,5% (46,0; 51,0)	741/1595	46,5% (44,0; 48,9)	1,04 (0,97; 1,12) p = 0,2502	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2500
Niespodziewane ^{&} (<i>unsolicited</i>) zdarzenie niepożądane występujące ≤ 28 dni po szczepieniu	1044/1614	64,7% (62,3; 67,0)	1079/1612	66,9% (64,6; 69,2)	0,97 (0,92; 1,02) p = 0,1778	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1776

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Przykładowy wielowierszowy nagłówek	QIV		PBO		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)		
związane ze szczepieniem	91/1614	5,6% (4,6; 6,9)	96/1612	6,0% (4,9; 7,2)	0,95 (0,72; 1,25) p = 0,6999	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6999
prowadzące do zakończenia leczenia w ramach badania	3/1614	0,2% (0,0; 0,5)	0/1612	0,0% (0,0; 0,2)	6,99 (0,36; 135,24) p = 0,1982	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1331
Ciężkie zdarzenie niepożądane występujące ≤ 180 dni po szczepieniu	68/1614	4,2% (3,3; 5,3)	78/1612	4,8% (3,8; 6,0)	0,87 (0,63; 1,20) p = 0,3932	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3927
Zgon [^]	4/1614	0,2% (0,1; 0,6)	1/1612	<0,1% (0,0; 0,3)	4,00 (0,45; 35,70) p = 0,2152	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1795
Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania ^{^^}	29/2718	1,1% (0,7; 1,5)	31/2711	1,1% (0,8; 1,6)	0,93 (0,56; 1,54) p = 0,7874	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,7874

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

& przewidywane reakcje były zgłaszane przez rodziców lub opiekunów dziecka, a nieprzewidywane były stwierdzane przez badacza;

[^] żaden ze zgonów nie został uznany za związany ze szczepieniem;

^{^^} w tym anafilaksja, zespół Guillana-Barrego, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu, drgawki gorączkowe, drgawki niegorączkowe, małopłytkowość i zapalenie naczyń.

6 Rzeczywista praktyka kliniczna – ocena skuteczności

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono publikację *Stuurman 2020*, prezentującą wyniki projektu DRIVE, którego celem jest stworzenie sieci jednostek prywatno-publicznych, umożliwiającej ocenę rocznej skuteczności konkretnych (*brand-specific*) szczepionek przeciw grypie. Program powstał jako odpowiedź na wytyczne EMA wymagające od producentów poszczególnych szczepionek przeciw grypie corocznej oceny ich skuteczności. Badanie te są przeprowadzane przez partnerów publicznych projektu DRIVE, a następnie pisemne opinie stworzone przez niezależny komitet naukowy są przekazywane przez producentów szczepionek skupionych w ramach Europejskiej Federacji Przemysłu i Stowarzyszeń Farmaceutycznych (EFPIA, z ang. *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*).

W odnalezionej publikacji przedstawiono wyniki badań kliniczno-kontrolnych typu TND (*test-negative design*), przeprowadzonych w 4 sieciach jednostek podstawowej opieki zdrowotnej oraz 5 szpitalach (w tym 4 sieciach szpitali) z 6 krajów w Europie (Austria, Finlandia, Hiszpania, Rumunia, Wielka Brytania i Włochy) podczas sezonu grypowego 2018/2019 (dane pozyskiwano z rejestrów medycznych oraz kart szczepień). Ponadto zaprezentowano także rezultaty zależne od wieku uzyskane w ramach populacyjnego badania kohortowego przeprowadzonego w Finlandii.

Do badań typu TND włączano osoby w wieku ≥ 6 miesięcy, u których w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej stwierdzono choroby grypopodobne (ILI, z ang. *influenza-like illness*) zgodnie z definicją ECDC lub ostre zakażenie dróg oddechowych o ciężkich przebiegu w ramach hospitalizacji (SARI, z ang. *severe acute respiratory infection*), zgodnie z definicją IMOVE + 2017/18 i u których pobrano wymaz do potwierdzenia laboratoryjnego grypy w ciągu < 8 dni po wystąpieniu objawów. Wykluczano osoby, u których stwierdzono przeciwwskazania do wykonania szczepienia przeciw grupie lub takie, u których w tym samym sezonie grypowym już potwierdzono jej wystąpienie. Dodatkowo w badaniach prowadzonych w szpitalach wykluczano osoby, które były hospitalizowane w ciągu < 48 godzin przed wystąpieniem objawów, a także u których objawy wystąpiły w ciągu ≥ 48 godzin po przyjęciu do szpitala. Przypadki i kontrole były dopasowywane z uwagi na tydzień epidemiologiczny (ten sam lub następny) oraz wiek. Łącznie w badaniach uwzględniono 3339 przypadków i 6012 kontroli. Z kolei do fińskiego populacyjnego badania kohortowego włączano osoby w wieku od 6 miesięcy do 6 lat i > 65 lat – dane pochodziły z 5 rejestrów państwowych (*Population Information System, National Vaccination Register, National Infectious Diseases Register, Register of Primary Health Care Visits, Care Register for Health Care*). Przypadki

były definiowane tylko na podstawie laboratoryjnego potwierdzenia grypy, a nie w oparciu o kryteria kliniczne. Analizę przeprowadzono w okresie od 40. tygodnia 2018 r. do 17. tygodnia 2019 r. Ogółem oceniano 274077 pacjento-lat osób zaszczepionych i 494337 pacjento-lat osób niezaszczepionych (w tym 168020 pacjento-lat obserwacji dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat). W badaniach typu TND VE zdefiniowano jako $100 \times (1 - OR)$, a w próbie populacyjnej jako $100 \times (1 - RR)$ (w opisanym poniżej raporcie *DRIVE 2018/2019* wyjaśniono, że OR oznaczało szansę wystąpienia zaszczepienia u osób z potwierdzoną gripą w odniesieniu do osób bez potwierdzonej grypy, a RR ryzyko wystąpienia grypy u osób zaszczepionych w porównaniu do osób niezaszczepionych, co było zgodne z oceną przeprowadzoną w badaniu *Pepin 2019*).

Informacje konkretnie na temat produktu VaxigripTetra stosowanego u dzieci odnaleziono w publikacji *Stuurman 2020* tylko w wynikach populacyjnego badania kohortowego przeprowadzonego w Finlandii (pozostałe wyniki z odnalezionej publikacji prezentowały dane łączone dla siedmiu różnych szczepionek). W publikacji nie przedstawiono charakterystyk dla włączonych dzieci, które otrzymywały produkt VaxigripTetra, a jedynie ogółem dla zaszczepionych dzieci (produkt VaxigripTetra otrzymała około jedna trzecia z nich). Na podstawie przeprowadzonego badania VE szczepionki VaxigripTetra względem jakiegokolwiek wirusa grupy oszacowano na 54% (95% CI: 43%, 62%) wśród dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, co jest zbliżone z wynikami odnotowanymi w badaniu z randomizacją *Pepin 2019*.

Dodatkowo w publikacji *Stuurman 2020* odnaleziono odnośnik do strony internetowej www.drive-eu.org, na której przedstawiono szersze dane projektu DRIVE, dotyczące sezonów grypowych 2017/2018, 2018/2019 i 2019/2020 (*DRIVE 2018/2019*, *DRIVE 2018/2019* i *DRIVE 2019/2020*). W raporcie przedstawiającym wyniki skuteczności szczepionek przeciwko grypie w sezonie 2017/2018 nie odnaleziono osobnych informacji dla produktu VaxigripTetra stosowanego w populacji dzieci. Informacje takie przedstawiono natomiast w raportach dla pozostałych sezonów grypowych i zostały one zebrane w tabeli poniżej.

Tabela 22. Ocena skuteczności produktu VaxigripTetra (projekt DRIVE) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – raporty *DRIVE 2018/2019* i *DRIVE 2019/2020*.

Projekt DRIVE	<i>DRIVE 2018/2019</i> [^]	<i>DRIVE 2019/2020</i>
Rodzaj badania		TND oraz populacyjne badanie kohortowe
Sezon grypowy	Szczegóły metodyki przedstawiono w ramach powyższego opisu publikacji <i>Stuurman 2020</i> ^{^^}	2019/2020
Liczba ośrodków, pacjentów		TND: 4 jednostki podstawowej opieki zdrowotnej oraz 8 szpitali (w tym sieci) w 7 krajach (Austria, Finlandia, Francja, Hiszpania, Rumunia, Wielka Brytania)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Projekt DRIVE	DRIVE 2018/2019 [^]		DRIVE 2019/2020	
	i Włochy); włączono 1332 przypadki oraz 1038 kontroli w pierwszej grupie ośrodków (odpowiednio procent zaszczepionych: 5,8% i 12,8%) oraz 661 przypadków i 731 kontroli w drugiej grupie ośrodków (odpowiednio procent zaszczepionych: 3,3% i 5,2%), kryteria włączenia pacjentów podobne, jak wymienione w publikacji <i>Stuurman 2020</i>			
	<p><u>Populacyjne badanie kohortowe:</u> 5 fińskich rejestrów (<i>Population Information System, National Vaccination Register, National Infectious Diseases Register, Register of Primary Health Care Visits, Care Register for Health Care</i>); oceniano 16374,7 pacjento-lat osób zaszczepionych i 84567,4 pacjento-lat osób niezaszczepionych w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, w tym odpowiednio 110 przypadków grypy wśród osób szczepionych i 917 przypadków wśród osób niezaszczepionych)</p> <p>Okres obserwacji ograniczony z uwagi na rozprzestrzenianie się epidemii SARS-CoV-2</p>			
	<u>Badania TND (populacja 6 miesięcy-17 lat)</u>			
	<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>	<i>Szpitala</i>	<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>	<i>Szpitala</i>
			VE – dowolny wirus grypy (95% CI): 61% (38; 77) (2198 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 50)	VE – dowolny wirus grypy (95% CI): 28% (-73; 73) (1260 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 13)
	VE – dowolny wirus grypy (95% CI): 48% (-24; 80) (1514 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 12)	VE – dowolny wirus grypy (95% CI): -138% (-1168; 79) (1317 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	VE – wirus grypy typu A (95% CI): 54% (20; 75) (1588 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 27)	VE – wirus grypy typu A (95% CI): -68% (-416; 77) (1003 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 13)
Wyniki	VE – wirus grypy typu A (95% CI): 48% (-25; 80) (1511 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 12)	VE – wirus grypy typu A (95% CI): -136% (-1163; 78) (1315 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): 59% (6; 83) (1119 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 7)	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): 55% (-254; 94) (517 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)
	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): -24% (-388; 97) (1167 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): -268% (-2375; 40) (722 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI): 48% (6; 72) (1377 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 19)	VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI): -286% (-1181; 82) (862 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 9)
	VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI): 12% (-126; 65) (829 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 9)	VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI): -80% (-6001; 96) (359 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	VE – wirus grypy B (95% CI): 63% (28; 84) (1536 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 23)	VE – wirus grypy B (95% CI): 66% (-69; 93) (563 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)
			VE – wirus grypy BVictoria (95% CI):	VE – wirus grypy BVictoria (95% CI):

Projekt DRIVE	DRIVE 2018/2019 [^]	DRIVE 2019/2020
	53% (5; 80) (1312 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 16)	22% (-295; 85) (500 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)
<u>Fińskie badanie populacyjne (populacja dzieci od 6 miesięcy do 6 lat)</u>		
	VE – dowolny wirus grypy: 53,7% (95% CI: 43,3; 62,2)	VE - dowolny wirus grypy: 70,6% (95% CI: 56,1; 80,4)
	VE – wirus grypy typu A: 54% (95% CI: 43,6; 62,4)	VE - wirus grypy typu A: 70,6% (95% CI: 54,3; 81,0)
		VE - wirus grypy typu B: 64,4% (95% CI: 11,6; 85,6)

[^] z raportu zaprezentowano w tabeli tylko te dane dotyczące produktu VaxigripTetra, których nie przedstawiono w publikacji *Stuurman 2020*;

^{^^} w raporcie podano dodatkowo, że w analizie *post-hoc* włączone jeszcze dane z jednostki podstawowej opieki zdrowotnej z Luksemburga.

W ramach prezentacji danych z badań TND projektu DRIVE z sezonu 2018/2019 w przypadku oceny produktu VaxigripTetra w populacji osób w wieku od 6 miesięcy do 17 lat nie odnotowano, by wyniki odnośnie skuteczności szczepionki przekroczyły próg istotności – tak w ocenie dla jednostek podstawowej opieki zdrowotnej, jak i szpitali. Podobne wnioskowanie dotyczyło danych dla szpitali z sezonu 2019/2020. W opisanych przypadkach w analizie uwzględniono małą liczbę pacjentów, jak i przypadków grypy wśród osób zaszczepionych i badacze w publikacji *Stuurman 2020* (która odnosiła się do danych z sezonu 2018/2019 analizowanych w ramach projektu DRIVE) wskazali, że z tego powodu nie da się uzyskać miarodajnych wyników w ocenie pod względem poszczególnych grup wiekowych czy ze względu na rodzaj szczepionki. Dla sezonu 2019/2020 stwierdzono natomiast istotną skuteczność szczepionki VaxigripTetra w ocenie przeprowadzonej w ramach jednostek podstawowej opieki medycznej (tutaj liczba analizowanych osób i przypadków była większa) – VE względem jakiegokolwiek wirusa grypy wyniosła 61% (95% CI: 38%; 77%), względem wirusa grypy typu A 54% (95% CI: 20%; 75%), a względem wirusa grypy typu B 63% (95% CI: 28%; 84%).

W fińskim populacyjnym badaniu kohortowym w sezonie 2019/2020 VE wyniosła natomiast 70,6% (95% CI: 56,1%; 80,4%) względem jakiegokolwiek wirusa grypy, 70,6% (95% CI: 54,3%; 81,0%) względem wirusa grypy typu A i 64,4% (95% CI: 11,6%; 85,6%) względem wirusa grypy typu B, co potwierdza wyniki pozyskane w próbie z randomizacją *Pepin 2019*.

7 Rzeczywista praktyka kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wykonano na podstawie trzech dużych badań obserwacyjnych przedstawiających wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa szczepionki na grypę: *Gandhi-Banga 2019*, *Serradell 2020* i *Chabanon 2021*. Rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. *Enhanced Passive Safety Surveillance*) jest wymagany przez EMA od 2014 roku dla każdego sezonu szczepienia przeciw grypie celem szybkiego wykrycia i oceny potencjalnych nowych zdarzeń niepożądanych przed szczytowym okresem szczepień. W badaniu *Gandhi-Banga 2019* przedstawiono ocenę rutynowego nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2017/2018 w Wielkiej Brytanii i Irlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Vaxigrip (TIV), śródskórnej trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Infanza 15 µg (TIV-ID) oraz nowozarejestrowanej czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra (QIV). Z kolei w badaniu *Serradell 2020* przedstawiono wyniki nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2018-2019 w Danii i Finlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Vaxigrip (TIV) i czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra (QIV). Natomiast w badaniu *Chabanon 2021* zaprezentowano wyniki nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2019/2020 w Finlandii dla czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra (QIV). Głównym celem badań była ocena częstości niepożądanych reakcji (ADRs, z ang. *Adverse Drug Reactions*) poszczepiennych występujących w ciągu 7 dni od podania szczepionki. Badania dotyczyły populacji otrzymującej szczepienie przeciw grypie, bez względu na wiek, jednak na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono tylko wyniki oceny bezpieczeństwa szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra podanej dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 18 lat.

Raport nadzoru bezpieczeństwa szczepionki przeciwko grypie umożliwia wykrycie ADRs występujących z częstością $\geq 1\%$. W związku z czym planowane jest dostarczenie po 1000 kart raportu bezpieczeństwa dla każdej ocenianej szczepionki w ciągu 4 do 6 tygodni od rozpoczęcia sezonu szczepienia na grypę – do badania włącza się kolejno pierwszych 1000 osób, bez wprowadzenia jakichkolwiek kryteriów selekcji. Taka wielkość populacji zapewnia $>99\%$ prawdopodobieństwo o zebraniu ≥ 1 raportu o częstym AE, co może być wskaźnikiem zastępczym dla cięższych reakcji.

Do udziału w badaniach pracownicy służby zdrowia zostali wybrani na podstawie ich zdolności do szczepienia przeciw grypie różnych grup wiekowych, ich doświadczenia w wykonywaniu EPSS oraz ich chęci do udziału i zaszczepienia badanymi szczepionkami. Pracownicy służby zdrowia rozprawdzali

papierowe karty raportu bezpieczeństwa osobom (lub uczestnikom w wieku < 18 lat, ich rodzicom lub opiekunom prawnym) zaszczepionym szczepionką przeciwko grypie (w zależności od sezonu TIV, TIV-ID lub QIV) i codziennie zapisywali informacje o szczepieniach każdego uczestnika za pomocą elektronicznego systemu przechwytywania danych. Osoby szczepione na grypę w przypadku wystąpienia ADRs zobowiązane były do zgłoszenia raportu bezpieczeństwa. Osoby otrzymujące szczepionkę przeciw grypie zostały poinstruowane o konieczności zgłoszenia jakiegokolwiek ADRs podejrzanego o związek ze szczepionką, zwłaszcza występujących w okresie do 7 dni od jej podania – celem ułatwienia procedury każdy otrzymał formularz zgłoszeniowy zawierający numer kontaktowy oraz opłaconą kopertę. EPSS zakończył się, gdy rozdano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę (+ 2 tygodnie na zgłoszenie przez pacjenta) lub 2 miesiące po pierwszych szczepieniach (w tym 6 tygodni na dystrybucję karty raportu o bezpieczeństwie + 2 tygodnie na zgłoszenie pacjenta), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

W badaniu *Gandhi-Banga 2019* między wrześniem a listopadem 2017 roku dystrybuowano 979 kart raportu o bezpieczeństwie (*safety report cards*) osobom zaszczepionym otrzymującym TIV-ID, 1005 osobom otrzymującym TIV i 957 osobom otrzymującym QIV. W badaniu *Serradell 2020* osobom zaszczepionym przeciw grypie pomiędzy 1 a 30 października 2018 r. szczepionką TIV w Danii dystrybuowano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie (*safety report cards*), a osobom zaszczepionym pomiędzy 3 października a 14 listopada 2018 r. szczepionką QIV w Finlandii dystrybuowano 996 kart raportu o bezpieczeństwie. Natomiast w badaniu *Chabanon 2021* osobom zaszczepionym przeciw grypie pomiędzy 4 października a 26 listopada 2019 r. szczepionką QIV w Finlandii dystrybuowano 939 kart raportu o bezpieczeństwie.

Spośród ocenianej populacji przeważającą większość (około 98%) stanowiły osoby dorosłe (> 18 lat). Odsetek dzieci otrzymujących szczepionkę QIV był niewielki – karty bezpieczeństwa dotyczące populacji dzieci otrzymało 10 uczestników w badaniu *Gandhi-Banga 2019*, 22 w badaniu *Serradell 2020* i 17 w badaniu *Chabanon 2021*. Nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki populacji otrzymującej szczepionkę przeciwko grypie.

Badania były finansowane przez Sanofi Pasteur.

Podsumowanie metodyki badań oceniających bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra na podstawie raportów rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa (EPSS) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Podsumowanie metodyki odnalezionych badań, wykorzystanych w ocenie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

	<i>Gandhi-Banga 2019</i>	<i>Serradell 2020</i>	<i>Chabanon 2021</i>
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne bez zaślepienia oceniające rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) na dany sezon grypowy; Klasyfikacja AOTMiT: IIIB		
Sezon grypowy	2017/2018	2018/2019	2019/2020
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (12 w Wielkiej Brytanii i 1 w Irlandii)	Wieloośrodkowe (10 w Danii i 8 w Finlandii)	Wieloośrodkowe (8 w Finlandii)
Rodzaj dostępnych szczepionek	<p>Vaxigrip - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV), domięśniowa, zawierająca rozszczepiony wirion, zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 <p>Infanza 15 µg - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV-ID), śródskórna, zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 <p>VaxigripTetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV), zawierająca rozszczepiony wirion, domięśniowa, zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013 	<p>Vaxigrip - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV), domięśniowa, zawierająca rozszczepiony wirion, zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 ▪ B/Victoria: B/Colorado/06/2017 <p>VaxigripTetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV), zawierająca rozszczepiony wirion, domięśniowa, zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 ▪ B/Victoria: B/Colorado/06/2017 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013 	<p>VaxigripTetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV), zawierająca rozszczepiony wirion, domięśniowa, zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Brisbane/02/2018 ▪ A/H3N2: A/Kansas/14/2017 ▪ B/Victoria: B/Colorado/06/2017 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013
Oszacowanie wielkości próby	Obecne tymczasowe wytyczne EMA dotyczące EPSS dla sezonowych szczepionek przeciw grypie w UE wymagają, aby system był w stanie wykryć ADRs zwykle spodziewane (tj. z częstością $\geq 1\%$). Aby zapewnić $>99\%$ prawdopodobieństwo uzyskania ≥ 1 raportu o danym typowym AR, do dystrybucji przeznaczono 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę (do badania włącza się kolejno pierwszych 1000 osób, bez wprowadzenia jakichkolwiek kryteriów selekcji).		
Kryteria selekcji	Nie sprecyzowano kryteriów selekcji. Opisano wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) szczepionki na grypę na dany sezon. Osobom szczepionym na grypę dystrybuowano karty raportu bezpieczeństwa.		
Charakterystyka populacji (QIV)	Rozdysponowano 957 kart oceny bezpieczeństwa osobom otrzymującym QIV, w tym 4 u dzieci w wieku 6-12 lat i 6 u dzieci w wieku 13-17 lat; dzieciom w wieku 3-5 lat nie dostarczono żadnych kart raportu bezpieczeństwa	Rozdysponowano 996 kart oceny bezpieczeństwa osobom otrzymującym QIV, w tym 7 u dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat, 10 u dzieci w wieku 6-12 lat i 5 u dzieci w wieku 13-17 lat	Rozdysponowano 939 kart oceny bezpieczeństwa osobom otrzymującym QIV, w tym 1 u dzieci w wieku 6 miesięcy do 6 lat, 7 u dzieci w wieku 6-13 lat i 9 u dzieci w wieku 13-17 lat

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

	<i>Gandhi-Banga 2019</i>	<i>Serradell 2020</i>	<i>Chabanon 2021</i>
	Prawie wszyscy uczestnicy (98,2%) zaszczepieni TIV lub QIV byli w wieku ≥ 18 lat, a wszyscy uczestnicy zaszczepieni TIV-ID byli w wieku ≥ 60 lat (zgodnie ze wskazaniami)	Wszyscy uczestnicy zaszczepieni TIV byli w wieku ≥ 18 lat, większość uczestników zaszczepionych QIV (95,5%) było w wieku 18-65 lat, 2,2% była w wieku 6 miesięcy do 17 lat, 2,3% (n = 23) była w wieku > 65 lat	Większość uczestników zaszczepionych QIV (94,2%) było w wieku 18-65 lat, 1,8% była w wieku 6 miesięcy do 18 lat, 3,9% (n = 37) była w wieku > 65 lat
Przeptyw pacjentów w próbie	Osobom zaszczepionym przeciw grypie pomiędzy 20 września a 3 listopada 2017 r. szczepionką TIV-ID dystrybuowano 979 kart raportu o bezpieczeństwie (<i>safety report cards</i>), 1005 osobom otrzymującym TIV i 957 osobom otrzymującym QIV; ze względu na błędy podczas dystrybucji, nie uzyskano planowanych 1000 kart raportów bezpieczeństwa dla szczepionki TIV-ID i QIV	Osobom zaszczepionym przeciw grypie pomiędzy 1 a 30 października 2018 r. szczepionką TIV w Danii dystrybuowano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie (<i>safety report cards</i>) i a osobom zaszczepionym pomiędzy 3 października a 14 listopada 2018 r. szczepionką QIV w Finlandii dystrybuowano 996 kart raportu o bezpieczeństwie	Osobom zaszczepionym przeciw grypie pomiędzy 4 października a 26 listopada 2019 r. szczepionką QIV w Finlandii dystrybuowano 939 kart raportu o bezpieczeństwie (<i>safety report cards</i>)
Punkty końcowe	Ocena niepożądanych reakcji po szczepieniu (ADRs, z ang. <i>Adverse Drug Reactions</i>), przede wszystkim raportowanych w okresie do 7 dni po podaniu szczepionki. ADRs kodowano wg terminologii MedDRA (wersja 21.1). AE specjalnego zainteresowania, zgodnie z wytycznymi PRAC, to ciężkie (<i>serious</i>) lub nie-ciężkie (<i>non-serious</i>) zdarzenia godne uwagi związane ze szczepionką, w przypadku których może być wymagane ciągłe monitorowanie i dalsze badania.		
Sponsor	Sanofi Pasteur	Sanofi Pasteur	Sanofi Pasteur

W raporcie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na sezon **2017/2018** (badanie *Gandhi-Banga 2019*) pośród 10 dzieci poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania.

W raporcie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na sezon **2018/2019** (badanie *Serradell 2020*) u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat i 10 dzieci w wieku 6-12 lat poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania. Natomiast wśród 5 dzieci w wieku 13-17 lat u jednego dziecka (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]) raportowano 2 zdarzenia ADRs (40,0% [95% CI: 5,3; 85,3]). Jedno zdarzenie uznano za AEs specjalnego zainteresowania (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]). W całym okresie obserwacji ADRs raportowano u 2 uczestników spośród 10 dzieci w wieku od 6-12 lat (tkliwość wskazująca na bóle mięśni w obu przypadkach), oraz u 1 uczestnika spośród 5 dzieci w wieku 13-17 lat (ból głowy, nieżyt nosa i przekrwienie błony śluzowej nosa); nie raportowano żadnych ADRs u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat.

W raporcie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na sezon **2019/2020** (badanie *Chabanon 2021*) spośród 17 dzieci poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania.

Autorzy badań podają, że wszystkie ADRs o znanym początku wystąpiły w okresie do 7 dni po szczepieniu QIV, zwykle tego samego dnia lub następnego dnia po podaniu szczepionki i wszystkie ADRs o znanym czasie trwania ustąpiły. Po szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ciężkich (*serious*) ADRs. W raportach bezpieczeństwa dla szczepionki QIV *Gandhi-Banga 2019* oraz *Serradell 2020* podano, że kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie różniły się od tych udokumentowanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Natomiast porównanie szczepionki QIV na sezon 2019/2020 z sezonem 2018/2019 w *Chabanon 2021* wskazało na podobny profil bezpieczeństwa.

Szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na podstawie raportów rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa (EPSS) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra u dzieci w wieku 6 miesięcy do 18 lat, na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

	<i>Gandhi-Banga 2019</i>	<i>Serradell 2020</i>	<i>Chabanon 2021</i>
Zdarzenia raportowane w czasie 7 dni po podaniu szczepionki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Dzieci w wieku 3-5 lat</u> – nie dostarczono żadnych kart raportu bezpieczeństwa ▪ <u>Dzieci w wieku 6-12 lat</u> – dostarczono 4 karty raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania ▪ <u>Dzieci w wieku 13-17 lat</u> – dostarczono 6 kart raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat</u> – dostarczono 7 kart raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania ▪ <u>Dzieci w wieku 6-12 lat</u> – dostarczono 10 kart raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania ▪ <u>Dzieci w wieku 13-17 lat</u> – dostarczono 5 kart raportu bezpieczeństwa; <ul style="list-style-type: none"> – ≥1 ADR: n = 1 (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]), raportowano 2 ADRs (40,0% [95% CI: 5,3; 85,3]) – ≥1 AE specjalnego zainteresowania: n = 1 (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]), raportowano 1 AE specjalnego zainteresowania (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Dzieci w wieku 6 miesięcy do 6 lat</u> – dostarczono 1 kartę raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania (95% CI: 0,00; 97,50) ▪ <u>Dzieci w wieku 6-13 lat</u> – dostarczono 7 kart raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania (95% CI: 0,00; 40,96) ▪ <u>Dzieci w wieku 13-18 lat</u> – dostarczono 9 kart raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania (95% CI: 0,00; 33,63)
Pozostałe dane o bezpieczeństwie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wszystkie ADRs o znanym początku wystąpiły w ciągu 7 dni po szczepieniu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Większość ADRs o znanym początku wystąpiły w ciągu 7 dni po szczepieniu, zwykle tego samego dnia lub następnego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wszystkie ADRs o znanym początku wystąpiły w ciągu 7 dni po szczepieniu, zwykle tego samego dnia lub następnego

<i>Gandhi-Banga 2019</i>	<i>Serradell 2020</i>	<i>Chabanon 2021</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Po szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ciężkich (<i>serious</i>) ADRs ▪ Nie zgłoszono żadnych ADRs u 10 uczestników w wieku od 3 do 17 lat ▪ Kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie różniły się od tych udokumentowanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla QIV 	<p>dnia po podaniu szczepionki; wszystkie ADRs o znanym czasie trwania ustąpiły, większość w nich w czasie 3 dni od momentu wystąpienia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Większość AEs specjalnego zainteresowania o znanym nasileniu było łagodnych ▪ Nie odnotowano ciężkich (<i>serious</i>) ADRs po podaniu QIV ▪ ADRs raportowano u 2 uczestników spośród 10 dzieci w wieku od 6-12 lat (tkliwość wskazująca na bóle mięśni w obu przypadkach), u 1 uczestnika spośród 5 dzieci w wieku 13-17 lat (ból głowy, nieżyt nosa i przekrwienie błony śluzowej nosa); nie raportowano żadnych ADRs u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat ▪ Kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie różniły się od tych udokumentowanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla QIV 	<p>dnia po podaniu szczepionki; wszystkie ADRs o znanym czasie trwania ustąpiły, większość w nich w czasie do 3 dni od momentu wystąpienia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Większość AEs specjalnego zainteresowania o znanym nasileniu było łagodnych, umiarkowanych lub o nieznanym nasileniu; żadne nie było sklasyfikowane jako poważne (<i>severe</i>) ▪ Nie odnotowano ADRs ciężkich (<i>serious</i>) ADRs po podaniu QIV ▪ Nie odnotowano ADRs po podaniu QIV u dzieci w wieku 6 miesięcy do 18 lat ▪ Porównanie szczepionki QIV na sezon 2019/2020 z sezonem 2018/2019 wskazało na podobny profil bezpieczeństwa

8 Immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra

8.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, zidentyfikowano łącznie 5 badań, które prezentowały wyniki oceny immunogenności i bezpieczeństwa dla szczepionki VaxigripTetra: *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016*, *Ojeda 2019*, *Pepin 2016* i *Pepin 2019* (ocena bezpieczeństwa dotycząca ostatniego badania została zaprezentowana w rozdziale opisującym porównanie QIV z PBO z tej próby).

Większość włączonych badań stanowiły próby z randomizacją – wśród nich, 2 porównywały immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki czterowalentnej ze szczepionką trójwartentną (*Cadorna-Carlos 2015* i *Pepin 2016*; z tego zestawienia w rozdziale dotyczącym porównania pośredniego przedstawiono jedynie te dane, które można było porównać z odpowiednimi informacjami w badaniu *Vesikari 2020* dla komparatora w postaci produktu *InfluvacTetra*), w 1 przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki czterowalentnej względem placebo (opisane we wcześniejszym rozdziale) oraz porównanie immunogenności i bezpieczeństwa QIV vs TIV, a w próbie *Ojeda 2019* porównano standardową formułę szczepionki VaxigripTetra (przygotowaną do pojedynczego podania) z formułą umożliwiającą wielokrotne użycie pojemnika ze szczepionką (ten wariant zawierał konserwant). Z uwagi na to, że ani szczepionki TIV, ani formuła produktu VaxigripTetra umożliwiająca wielokrotne użycie pojemnika ze szczepionką nie były poszukiwanymi komparatorami w niniejszej analizie (TIV stanowią jedynie wspólny komparator, wykorzystany w porównaniu pośrednim z produktem *InfluvacTetra*), wspomniane badania z randomizacją opisano w niniejszym rozdziale w ramach oceny immunogenności i bezpieczeństwa jako próby jednoramienne, podobnie jak badanie *Lu 2016*, które było próbą kliniczną bez grupy kontrolnej.

Analizowane badania można podzielić na próby oceniające populację dzieci i młodzieży: *Lu 2016* (dzieci i młodzież w wieku 9-17 lat), *Ojeda 2019* (wyróżnione grupy: 6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat), *Pepin 2016* (dzieci w wieku 3-8 lat) i *Pepin 2019* (dzieci 6-35 miesięcy), oraz badanie oceniające zarówno populację dzieci (9-17 lat), jak i dorosłych (18-60 lat): *Cadorna-Carlos 2015*, z którego opisano jedynie osobne wyniki dotyczące dzieci i młodzieży.

W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące metodyki badań uwzględnionych w ocenie immunogenności szczepionki VaxigripTetra. Charakterystyka badania *Pepin 2019* została już przedstawiona w ramach wcześniejszego rozdziału opisującego porównanie szczepionki VaxigripTetra z brakiem szczepienia, więc nie została tu i w kolejnych rozdziałach powtórzona.

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Tabela 25. Podsumowanie metodyki odnalezionych badań wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT, ocena NICE	Liczebność grupy QIV	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	IIA, 8/8	Dzieci: 330	10 (6 w Australii i 4 na Filipinach)	Sanofi Pasteur
<i>Lu 2016</i>	IID, 6/8	100	2 (Tajwan)	Sanofi Pasteur
<i>Ojeda 2019</i>	IIA, 8/8	6-35 miesięcy: 60 3-8 lat: 28 9-17 lat: 61	3 (Meksyk)	Sanofi Pasteur
<i>Pepin 2016</i>	IIA, 7/8	887	22 (4 w Polsce, 11 w Finlandii, 4 w Meksyku, 3 w Tajwanie)	Sanofi Pasteur

Uwzględnione badania były dużymi (od 100 do 887 pacjentów) próbami klinicznymi, prowadzonymi w wielu ośrodkach. Sponsorem każdej z prób była firma Sanofi Pasteur.

W ramach oceny immunogenności i bezpieczeństwa z analizowanych badań uwzględniono jedynie ramiona oceniające szczepionkę VaxigripTetra, więc ocenę ich jakości wykonano przy pomocy skali NICE – badania charakteryzowały się dobrą i bardzo dobrą jakością, uzyskując od 6 do 8 punktów na 8 możliwych.

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje na temat przyplitu pacjentów w poszczególnych badaniach. Ogółem szczepienie otrzymało od 98,7-100% pacjentów przypisanych do QIV (w przypadku 2 dawki było to 53% w badaniu *Ojeda 2019* i 55,4% w próbie *Pepin 2016*. Próby ukończyło 94-100% osób, w tym w badaniu *Ojeda 2019* i *Pepin 2016* w grupie QIV utracono jednego chorego z obserwacji).

Tabela 26. Przeplyw pacjentów w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra.

Badanie	Przeplyw
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	Randomizacji do QIV poddano 330 osób, z których szczepienie otrzymało 99,7%. Badanie ukończyło 99,1% pacjentów (żadne nie został utracony z obserwacji).
<i>Lu 2016</i>	Włączono 100 osób, z których wszyscy zostali zaszczepieni i ukończyli badanie.
<i>Ojeda 2019</i>	Randomizacji do QIV poddano łącznie 149 osób, z czego 1 podanie szczepionki otrzymało 98,7%, a 2 podanie szczepionki 53,0%. Badanie ukończyło 94% pacjentów (1 pacjent został utracony z obserwacji).
<i>Pepin 2016</i>	Randomizacji do QIV poddano 887 osób, z czego 1 podanie szczepionki otrzymało 99,7%, a 2 podanie szczepionki 55,4%. Badanie ukończyło 97,4% pacjentów (1 pacjent został utracony z obserwacji).

8.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej zebrano kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów do poszczególnych badań uwzględnianych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra.

Tabela 27. Kryteria selekcji w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Cadorna-Carlos 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 9-60 lat ▪ brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formulacji dla południowej półkuli (<i>Southern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2012 lub preparatem o formulacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2011-2012 w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania ▪ nadwrażliwość na jakąkolwiek szczepionkę przeciw grypie lub ciężka reakcja niepożądana (<i>serious adverse reaction</i>) ▪ rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub gorączka $\geq 38,0$ °C ▪ niedawna terapia immunosupresyjna, leczenie kortykosteroidami lub otrzymanie immunoglobulin krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ ciąża lub laktacja ▪ kobiety mogące zajść w ciążę, które nie stosują odpowiednich środków zapobiegania ciąży
Lu 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 9-17 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub zaplanowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie 3 tygodni po rozpoczęciu badania ▪ zaszczepienie przeciw grypie w ramach innej próby klinicznej w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub w ramach kampanii szczepień przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej (jak na przykład chemioterapia przeciwnowotworowa lub radioterapia) w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik, w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ zgłoszona w wywiadzie seropozytywność wobec wirusa HIV lub WZW typu C ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie lub podejrzenie małopłytkowości ▪ zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania ▪ alkoholizm lub uzależnienie od narkotyków ▪ obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38,0$ °C) w dniu podania szczepionki ▪ ciąża lub laktacja ▪ pacjentki aktywne seksualnie, mogące zajść w ciążę, w przypadku nie stosowania środków zapobiegania ciąży
Ojeda 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek od 6 miesięcy do 17 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku pacjentów w wieku 9-17 lat: przyjęcie sezonowej szczepionki przeciw grypie w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ w przypadku pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 8 lat: przyjęcie jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie od momentu urodzenia lub potwierdzona laboratoryjnie przeżyta grypa ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub zaplanowane otrzymanie jakiegokolwiek innej szczepionki w ciągu 4 tygodni po ostatnim podaniu ocenianej interwencji ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ rozpoznanie małopłytkowości, zaburzeń krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania ▪ obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38,0$ °C) w dniu podania szczepionki ▪ ciąża lub laktacja ▪ pacjentki aktywne seksualnie, mogące zajść w ciążę, w przypadku nie stosowania środków zapobiegania ciąży
Pepin 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 3-8 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed 1. podaniem szczepionki lub zaplanowane otrzymanie jakiegokolwiek innej szczepionki w ciągu 4 tygodni po ostatnim podaniu ocenianej interwencji

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie sezonowej szczepionki przeciw grypie w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnika szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ rozpoznanie lub podejrzenie małopłytkowości ▪ zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania, co wyklucza podanie domięśniowe ▪ obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38,0$ °C) w dniu podania szczepionki

Ogółem do analizowanych prób włączano dzieci i/lub młodzież (wyjątek stanowi próba *Cadorna-Carlos 2015*, w której analizowano także dorosłych, jednak przedstawiono osobne wyniki dla dzieci i młodzieży w wieku 9-17 lat): w badaniu *Lu 2016* uwzględniono osoby w wieku 9-17 lat, w próbie *Ojeda 2019* włączano osoby w wieku od 6 miesięcy do 17 lat (wyróżniono podgrupy 6-35 miesięcy, 3-8 lat i 9-17 lat), a w badaniu *Pepin 2016* uwzględniano dzieci w wieku 3-8 lat.

Kryteria wykluczenia w głównej mierze obejmowały niedawne zastosowanie innej szczepionki lub zaplanowanie takiego szczepienia po określonym okresie od otrzymania analizowanej szczepionki, obecność przeciwskażeń do szczepienia, w tym nadwrażliwość bądź wystąpienie reakcji zagrażających życiu po otrzymaniu produktu podobnego składem do analizowanych szczepionek, a także ciążę lub karmienie piersią. Duża część kryteriów uniemożliwiających udział w badaniu dotyczyła wcześniejszego leczenia otrzymywanego w danym okresie przed włączeniem (szczegóły w powyższej tabeli), w tym terapii immunosupresyjnej, immunoglobulin czy produktów krwiopochodnych, leczenia systemowego kortykosteroidami czy przyjmowania leków przeciwzakrzepowych. Pacjenci musieli być także wolni od choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji oraz nie mógł u nich występować stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności. W dniu

podania szczepionki u pacjentów nie mogła zostać stwierdzona umiarkowana lub ciężka (*severe*) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu bądź choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38,0$ °C).

8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące populacji uwzględnionych w analizowanych badaniach – liczbę ocenianych pacjentów, wiek, płeć oraz rasę.

Tabela 28. Wybrane charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra.

Badanie	N	Średni wiek [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	328	13,1 (SD: 2,6; zakres: 9,0-17,9)	męska: 171 (52,1%) żeńska: 157 (47,9%)	azjatycka: 250 (76,2%) biała: 73 (22,3%) inna: 5 (1,5%)
<i>Lu 2016</i>	100	13,4 (SD: 2,9)	męska: 54 (54%) żeńska: 46 (46%)*	azjatycka: 100 (100%)
<i>Ojeda 2019</i> , dzieci 6-35 mies	60	0,85 (SD: 0,84)	męska: 33 (55,0%) żeńska: 27 (45,0%)	bd.
<i>Ojeda 2019</i> , dzieci 3-8 lat	28	4,46 (SD: 1,69)	męska: 18 (64,3%) żeńska: 10 (35,7%)	bd.
<i>Ojeda 2019</i> , dzieci 9-17 lat	61	12,4 (SD: 2,62)	męska: 34 (55,7%) żeńska: 27 (44,3%)	bd.
<i>Pepin 2016</i>	863	5,11 (SD: 1,67)	męska: 426 (49,4%) żeńska: 437 (50,6%)	azjatycka: 141 (16,3%) mieszana: 411 (47,6%) biała/kaukaska: 311 (36,0%) rdzenni mieszkańcy danego regionu (ang. <i>primed</i>): 388 (45,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zgodnie z zaprezentowanymi charakterystykami wyjściowymi analizowanych badań, uwzględniono w nich od 100 osób w próbie *Lu 2016*, przez 149 w próbie *Ojeda 2019* i 328 w próbie *Cadorna-Carlos 2015*, do 863 pacjentów w badaniu *Pepin 2016*. Średni wiek dzieci uwzględnionych w próbach *Cadorna-Carlos 2015* w podgrupie 9-17 lat, dzieci uwzględnionych w badaniu *Lu 2016* (również uwzględniającego

dzieci 9-17 lat) oraz dzieci z podgrupy 9-17 lat badania *Ojeda 2019* był zbliżony i wynosił około 12-13 lat. Podobnie, wiek dzieci uwzględnionych w podgrupie 3-8 badania *Ojeda 2019* oraz dzieci z badania *Pepin 2016*, które również włączało pacjentów w tym zakresie, był zbliżony i wyniósł około 5 lat. W ramach próby *Ojeda 2019* wyróżniono również podgrupę najmłodszych dzieci (6-35 miesięcy) i średni wiek w tej grupie wyniósł 0,85 (SD: 0,84) roku.

Badanie były zbalansowane względem płci, z jedynie niewielką przewagą osób płci męskiej w niektórych próbach. W badaniach *Cadorna-Carlos 2015* i *Lu 2016* uwzględniono w większości pacjentów rasy azjatyckiej (odpowiednio 76,2% i 100%), natomiast populacja próby *Pepin 2016* była bardziej zróżnicowana uwzględniając w większość pacjentów o mieszanej rasie.

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

Ogółem w ocenie w niniejszym rozdziale uwzględniono badania opisujące immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra, produkowanej przez firmę Sanofi Pasteur. W opisywanych badaniach albo bezpośrednio zaznaczono, że stosowano produkt VaxigripTetra albo zostało to wywnioskowane z uwagi na sponsora, którym w każdym z badań była firma Sanofi Pasteur, oraz na fakt, że najczęściej produkt czterowalentny porównywano z trójwalentną szczepionką *Vaxigrip*.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego VaxigripTetra (*ChPL VaxigripTetra 2020*), u pacjentów poniżej 9 roku życia uprzednio nieszczepionych, należy podać drugą dawkę szczepionki po co najmniej 4 tygodniach. W związku z tym, w przypadku badań uwzględniających dzieci poniżej 9 lat (*Ojeda 2019* i *Pepin 2016*), część pacjentów (odpowiednio 53% i 55,4%) otrzymała drugą dawkę szczepionki.

W tabeli poniżej podsumowano skład antygenowy szczepionek stosowanych w danym badaniu oraz wyróżniono liczbę podań szczepionki w każdym z nich.

Tabela 29. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach biorących udział w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra.

Badanie	Liczba podań	Antygeny uwzględnione w szczepionce
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	1 podanie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/California/07/2009 ▪ A/H3N2: A/Victoria/210/2009 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Florida/04/2006
<i>Lu 2016</i>	1 podanie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ H1N1: A/California/7/2009

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Badanie	Liczba podań	Antygeny uwzględnione w szczepionce
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ H3N2 A/Texas/50/2012 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012
<i>Ojeda 2019</i>	<p>Część pacjentów otrzymała 2 podania szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w grupie dzieci 6-35 miesięcy: 54/60 (90,0%) ▪ w grupie 3-8 lat: 25/28 (89,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013
<i>Pepin 2016</i>	<p>Część pacjentów otrzymała 2 podania szczepionki: 491/887 (55,4%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/California/7/2009, ▪ A/H3N2: A/Texas/50/2012 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Massachusetts/02/2012

8.4 Ocena immunogenności

W ramach oceny immunogenności uwzględniono ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*) mierzonej wyjściowo oraz po szczepieniu, a także stosunku wartości GMT po szczepieniu do wartości wyjściowej (GMTR, ang. *geometric mean titer ratio*). Oceniono również odsetek serokonwersji (SCR, ang. *seroconversion rate*), oraz odsetek pacjentów uzyskujących seroprotekcję (SPR, ang. *seroprotection rate*). Miano przeciwciał mierzono przy użyciu metody HAI (ang. *hemagglutination inhibition assay*). Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Definicje poszczególnych punktów końcowych uwzględnianych w ocenie immunogenności oraz dostępność danych dla określonego punktu końcowego w poszczególnych badaniach.

	GMT	GMTR	SCR lub istotny wzrost miana przeciwciał HAI	SPR
Definicja	GMT (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – średnia geometryczna miana przeciwciał	GMTR (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał oraz średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu i średniej geometrycznej miana przeciwciał przed szczepieniem	SCR (z ang. <i>seroconversion rate</i>) – wskaźnik serokonwersji; zdefiniowano jako odsetek osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem < 10 wyjściowo i ≥ 40 po 21 (<i>Cadorna-Carlos 2015, Lu 2016</i>) lub 28 (<i>Ojeda 2019, Pepin 2016, Pepin 2019</i>) dniach od ostatniej dawce szczepienia Istotny wzrost miana przeciwciał HAI – zdefiniowano jako odsetek uczestników z mianem przedszczepiennym ≥ 10 wyjściowo i 4-krotnym wzrostem tego miana po 21 (<i>Cadorna-Carlos 2015, Lu 2016</i>) lub 28 (<i>Ojeda 2019, Pepin 2016, Pepin 2019</i>) dniach od ostatniej dawki szczepienia	SPR (z ang. <i>seroprotection rate</i>) – wskaźnik seroprotekcji SPR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 40
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	-	+	+	+
<i>Lu 2016</i>	+	+	+	+
<i>Ojeda 2019</i>	+	+	+	-

	GMT	GMTR	SCR lub istotny wzrost miana przeciwciał HAI	SPR
<i>Pepin 2016</i>	+	+	+	+
<i>Pepin 2019</i>	+	+	+	-

8.4.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR)

Informacje odnośnie miana przeciwciał po szczepieniu dzieci podsumowano w tabeli poniżej. W badaniu *Ojeda 2019* wyróżniono trzy podgrupy populacji pediatrycznej: dzieci w wieku 6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat.

Tabela 31. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR), populacja dzieci; badania *Cadorna-Carlos 2015, Lu 2016, Ojeda 2019, Pepin 2016*.

Badanie	Szczep	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	A/H1N1	327	bd.	1603,98 (1422,99; 1807,99)^	12,0 (10,2; 14,0)
	A/H3N2	327	bd.	1550,04 (1398,86; 1717,56)^	7,5 (6,3; 8,9)
	B/Victoria	327	bd.	1747,19 (1550,04; 1969,41)^	23,4 (19,6; 27,8)
	B/Yamagata	327	bd.	3925,85 (3522,81; 4400,01)^	19,4 (16,3; 23,2)
<i>Lu 2016</i>	A/H1N1	100	257 (204, 324)	589 (498, 697)	2,29 (1,93, 2,71)
	A/H3N2	100	382 (301, 484)	782 (649, 944)	2,05 (1,76, 2,39)
	B/Victoria	100	186 (139, 250)	856 (702, 1045)	4,59 (3,63, 5,81)
	B/Yamagata	100	497 (366, 674)	1654 (1352, 2024)	3,33 (2,57, 4,31)
<i>Ojeda 2019, dzieci 6-35 mies.</i>	A/H1N1	54	10,34 (6,54; 16,08)^	243,38 (156,49; 378,52)^	23,62 (15,41; 36,04)^
	A/H3N2	54	9,96 (6,96; 14,86)^	283,95 (188,76; 416,58)^	26,32 (17,14; 39,93)^
	B/Victoria	54	7,05 (5,26; 9,67)^	192,74 (135,83; 266,75)^	25,89 (17,79; 38,31)^
	B/Yamagata	54	7,44 (6,09; 9,01)^	246,45 (190,35; 324,46)^	32,69 (22,75; 46,95)^

Badanie	Szczep	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)
Ojeda 2019, dzieci 3-8 lat	A/H1N1	25	46,52 (20,99; 101,32)^	658,59 (432,79; 984,81)^	14,22 (7,85; 25,45)^
	A/H3N2	25	86,56 (38,04; 200,45)^	1074,83 (712,53; 1635,59)^	12,28 (6,01; 25,02)^
	B/Victoria	25	20,62 (9,55; 45,31)^	506,59 (279,48; 926,32)^	24,59 (15,19; 40,04)^
	B/Yama-gata	25	54,93 (24,99; 124,99)^	1084,27 (744,38; 1593,23)^	19,73 (10,87; 36,36)^
Ojeda 2019, dzieci 9-17 lat	A/H1N1	61	239,80 (167,93; 351,46)^	1304,42 (1040,65; 1683,91)^	5,15 (3,64; 7,74)^
	A/H3N2	61	247,20 (179,24; 349,94)^	1254,39 (100,74; 1572,37)^	4,93 (3,31; 7,20)^
	B/Victoria	61	153,95 (104,13; 227,61)^	1768,02 (1350,54; 2255,00)^	11,41 (7,74; 16,60)^
	B/Yama-gata	61	197,21 (141,75; 274,36)^	1428,99 (1170,13; 1775,50)^	7,42 (4,82; 10,66)^
Pepin 2016	A/H1N1	863	142 (125, 161)	971 (896, 1052)	6,86 (6,24, 7,53)
	A/H3N2	863	209 (182, 240)	1568 (1451, 1695)	7,49 (6,72, 8,35)
	B/Victoria	863	61,6 (54,3, 69,8)	1050 (956, 1154)	17,1 (15,5, 18,8)
	B/Yama-gata	862	46,3 (40,9, 52,4)	1173 (1078, 1276)	25,3 (22,8, 28,2)

^ dane z wykresu zamieszczonego w publikacji.

Szczepionka VaxigripTetra skutecznie zwiększała miano przeciwciał przeciwko określonym antygenom wirusa grypy, a wzrost miana przeciwciał wynosił od około 2 do prawie 33 razy w stosunku do wartości przed szczepieniem. W populacji dzieci obserwowano większą odpowiedź względem antygenów wirusa typu B – w trzech badaniach GMTR dla tego antygeny wynosiło około od 17 do 33.

Z uwagi na nieco odmienny sposób prezentacji danych (w podziale na sezony grypy i w odniesieniu do antygenów stosowanych dla różnych lokalizacji w tych sezonach), wyniki badania *Pepin 2019* podsumowano osobno w kolejnej tabeli.

Tabela 32. Średnia geometryczna miana przeciwciał oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR), populacja dzieci; badanie *Pepin 2019*.

Formulacja szczepionki	Szczep	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)
Sezon 2014/2015					
Afryka, półkula południowa 2014	A/H1N1	106	10,3 (7,36; 14,4)	445 (341; 581)	43,2 (33,6; 55,7)
	A/H3N2	106	16 (10,5; 24,4)	695 (538; 896)	43,4 (32,5; 57,9)
	B/Victoria	106	5,91 (5,12; 6,82)	416 (335; 516)	70,4 (57,5; 86,1)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Formulacja szczepionki	Szczep	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)	
Azja, półkula południowa 2014	B/Yamagata	106	14 (9,84; 19,9)	969 (738; 1274)	69,2 (51,5; 93,0)	
	A/H1N1	142	15 (10,8; 21,0)	819 (677; 990)	54,5 (42,3; 70,2)	
	A/H3N2	141	50,9 (33,8; 76,5)	1901 (1588; 2277)	37,4 (26,8; 52,1)	
	B/Victoria	141	14,2 (10,4; 19,4)	1183 (966; 1450)	83,5 (66,2; 105)	
Europa, półkula północna 2014/2015	B/Yamagata	142	5,85 (5,26; 6,49)	1610 (1365; 1899)	275 (226; 335)	
	A/H1N1	146	17,4 (12,0; 25,4)	609 (469; 791)	34,9 (26,5; 46,1)	
	A/H3N2	146	11,7 (8,62; 15,8)	740 (593; 922)	63,4 (49,3; 81,6)	
	B/Victoria	146	5,52 (5,01; 6,10)	511 (423; 617)	92,5 (75,9; 113)	
Ameryka łacińska, półkula północna 2014/2015	B/Yamagata	146	7,1 (5,99; 8,42)	783 (637; 962)	110 (86,2; 141)	
	A/H1N1	302	15,3 (12,2; 19,2)	645 (548; 760)	42,2 (35,1; 50,7)	
	A/H3N2	302	42,2 (31,9; 55,8)	1381 (1177; 1620)	32,7 (26,8; 40,1)	
	B/Victoria	302	6,51 (5,78; 7,33)	632 (548; 729)	97,1 (84,9; 111)	
B/Yamagata	302	16,5 (13,5; 20,2)	1126 (970; 1307)	68,2 (56,5; 82,3)		
	Sezon 2015/2016					
	Azja, półkula południowa 2015	A/H1N1	146	9,12 (7,04; 11,8)	559 (470; 666)	61,3 (50,1; 75,0)
		A/H3N2	146	19,5 (14,3; 26,6)	823 (637; 1063)	42,2 (34,6; 51,5)
B/Victoria		146	5,9 (5,17; 6,74)	629 (530; 747)	107 (91,2; 125)	
B/Yamagata		146	11,9 (9,25; 15,3)	972 (814; 1160)	81,7 (66,2; 101)	
Europa, półkula północna 2015/2016	A/H1N1	135	13 (9,30; 18,2)	698 (579; 843)	53,6 (41,5; 69,2)	
	A/H3N2	135	14 (10,7; 18,5)	517 (396; 676)	36,9 (31,7; 42,8)	
	B/Victoria	135	5,1 (4,95; 5,27)	622 (539; 718)	122 (105; 142)	
	B/Yamagata	135	10,9 (8,31; 14,3)	838 (699; 1004)	76,8 (61,9; 95,3)	

W badaniu *Pepin 2019* w trakcie oceny immunogenności szczepionki VaxigripTetra względem szczepów rekomendowanych w obu ocenianych sezonach grypy, obserwowano zwiększenie miana przeciwciał po szczepieniu pacjentów, a efekt był wyższy niż w pozostałych badaniach oceniających populacje pediatryczne – wartości GMTR wynosiły od około 33 do 275. Duży wzrost miana przeciwciał obserwowany w tym badaniu mógł wynikać z faktu, że osoby szczepione w ramach tego badania otrzymały dwie dawki szczepionki, w związku z czym ocenę prowadzono po dłuższym czasie od szczepienia niż w pozostałych badaniach (po 56 dniach).

8.4.2 Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR) lub istotny wzrost miana przeciwciał HAI

Informacje odnośnie odsetka serokonwersji miana przeciwciał HAI lub ich istotnego wzrostu w populacji dzieci odnaleziono w 4 analizowanych badaniach i dane te zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 33. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja dzieci.

Badanie	Szczep	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	A/H1N1	327	77,7 (72,8; 82,1)
	A/H3N2	327	61,8 (56,3; 67,1)
	B/Victoria	327	83,8 (79,3; 87,6)
	B/Yamagata	327	84,8 (80,4; 88,5)
<i>Lu 2016</i>	A/H1N1	100	24,0 (16,0; 33,6)
	A/H3N2	100	20,0 (12,7; 29,2)
	B/Victoria	100	48,0 (37,9; 58,2)
	B/Yamagata	100	39,0 (29,4; 49,3)
<i>Ojeda 2019, dzieci 6-35 mies</i>	A/H1N1	54	78,96 (65,29; 89,02)^
	A/H3N2	54	88,22 (75,76; 95,60)^
	B/Victoria	54	88,10 (75,77; 95,60)^
	B/Yamagata	54	90,12 (78,72; 96,82)^
<i>Ojeda 2019, dzieci 3-8 lat</i>	A/H1N1	25	91,87 (74,05; 98,98)^
	A/H3N2	25	72,18 (50,73; 88,00)^
	B/Victoria	25	92,17 (74,07; 99,00)^
	B/Yamagata	25	84,00 (64,03; 95,66)^
<i>Ojeda 2019, dzieci 9-17 lat</i>	A/H1N1	61	54,39 (40,98; 67,39)^
	A/H3N2	61	49,17 (36,17; 62,31)^
	B/Victoria	61	73,85 (60,98; 84,30)^
	B/Yamagata	61	60,85 (47,58; 73,19)^
<i>Pepin 2016</i>	A/H1N1	863	65,7 (62,4; 68,9)
	A/H3N2	863	64,8 (61,5; 68,0)
	B/Victoria	863	84,8 (82,3; 87,2)
	B/Yamagata	862	88,5 (86,2; 90,6)

^ dane z wykresu zamieszczonego w publikacji.

Ogółem, odsetek osób uzyskujących SCR lub istotny wzrost miana przeciwciał HAI był wysoki w populacji dzieci w analizowanych badaniach i w znacznej większości ocen wynosił ponad 60%. Najniższe wartości

odnotowano w badaniu *Lu 2016*, dla obu antygenów typu A wirusa – odsetek serokonwersji lub istotnego wzrostu miana przeciwciał HAI względem antygeny A/H1N1 wyniósł 24,0% (95% CI: 16,0%; 33,6%), natomiast względem antygeny A/H3N2 20,0% (95% CI: 12,7%; 29,2%). Z kolei najwyższe wartości SCR lub istotnego miana przeciwciał HAI odnotowano w badaniu *Ojeda 2019*: 92,17% (95% CI: 74,07%; 99,00%) dla antygeny B/Victoria w populacji dzieci 3-8 lat oraz 91,87% (95% CI: 74,05%; 98,98%) dla antygeny A/H1N1 (w tej samej grupie wiekowej). Zaznaczyć należy, że w próbach *Pepin 2016* oraz *Cadorna-Carlos 2015* odsetki pacjentów uzyskujących SCR lub istotny wzrost miana przeciwciał HAI względem antygenów wirusa typu B były również wysokie (SCR > 80%).

W tabeli poniżej zamieszczono osobno wyniki dla badania *Pepin 2019*, gdzie dane zaprezentowano w podziale na dwa sezony grypy.

Tabela 34. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja dzieci, badanie *Pepin 2019*.

Formulacja szczepionki	Szczep	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)
Sezon 2014/2015			
Afryka, półkula południowa 2014	A/H1N1	106	94,3 (88,1; 97,9)
	A/H3N2	106	93,4 (86,9; 97,3)
	B/Victoria	106	99,1 (94,9; 100,0)
	B/Yamagata	106	96,2 (90,6; 99,0)
Azja, półkula południowa 2014	A/H1N1	142	92,3 (86,6; 96,1)
	A/H3N2	141	90,1 (83,9; 94,5)
	B/Victoria	141	97,2 (92,9; 99,2)
	B/Yamagata	142	99,3 (96,1; 100,0)
Europa, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	146	87,0 (80,4; 92,0)
	A/H3N2	146	96,6 (92,2; 98,9)
	B/Victoria	146	97,3 (93,1; 99,2)
	B/Yamagata	146	96,6 (92,2; 98,9)
Ameryka łacińska, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	302	92,4 (88,8; 95,1)
	A/H3N2	302	88,7 (84,6; 92,1)
	B/Victoria	302	99,0 (97,1; 99,8)
	B/Yamagata	302	95,7 (92,8; 97,7)
Sezon 2015/2016			
Azja, półkula południowa 2015	A/H1N1	146	97,9 (94,1; 99,6)
	A/H3N2	146	99,3 (96,2; 100,0)
	B/Victoria	146	99,3 (96,2; 100,0)

Formulacja szczepionki	Szczep	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)
Europa, półkula północna 2015/2016	B/Yamagata	146	99,3 (96,2; 100,0)
	A/H1N1	135	92,6 (86,8; 96,4)
	A/H3N2	135	97,0 (92,6; 99,2)
	B/Victoria	135	100,0 (97,3; 100,0)
	B/Yamagata	135	99,3 (95,9; 100,0)

Ogółem, wartości serokonwersji obserwowane w badaniu *Pepin 2019* były wyższe niż te obserwowane w pozostałych badaniach prowadzonych w populacji pediatrycznej – w każdym przypadku odnotowano SCR > 88%. Wysokie wartości mogły wynikać z faktu, że w badaniu tym szczepione osoby otrzymywały dwie dawki szczepionki, a ocenę miana przeciwciał prowadzono po 56 dniach od szczepienia. W sezonie 2015/2016 odnotowano nawet 100% serokonwersję wobec szczepu B/Victoria, ujętego w formule szczepionki dla Europy.

8.4.3 Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (SPR)

Dane odnośnie odsetka seroprotekcji w populacji dzieci odnaleziono w trzech analizowanych badaniach: *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016* oraz *Pepin 2016*. Wyniki tych prób podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja dzieci.

Badanie	Szczep	N	Wartość przed szczepieniem, % (95% CI)	Wartość po szczepieniu, % (95% CI)
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	A/H1N1	327	bd.	98,8 (96,9; 99,7)
	A/H3N2	327	bd.	100,0 (98,9; 100,0)
	B/Victoria	327	bd.	99,4 (97,8; 99,9)
	B/Yamagata	327	bd.	99,4 (97,8; 99,9)
<i>Lu 2016</i>	A/H1N1	100	95,0 (88,7; 98,4)	100,0 (96,4; 100,0)
	A/H3N2	100	97,0 (91,5; 99,4)	99,0 (94,6; 100,0)
	B/Victoria	100	94,0 (87,4; 97,8)	100,0 (96,4; 100,0)
	B/Yamagata	100	85,0 (76,5; 91,4)	100,0 (96,4; 100,0)
<i>Pepin 2016</i>	A/H1N1	863	76,4 (73,4; 79,2)	98,7 (97,7; 99,4)
	A/H3N2	863	78,1 (75,2; 80,8)	99,8 (99,2; 100,0)
	B/Victoria	863	60,8 (57,5; 64,1)	98,7 (97,7; 99,4)
	B/Yamagata	862	51,7 (48,3; 55,1)	99,4 (98,7; 99,8)

Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu VaxigripTetra był bardzo duży i wynosił około 99%-100%.

W badaniu *Lu 2016* i *Pepin 2016* podano również wartości seroprotekcji przed szczepieniem – wynosiły

VaxigripTetra®

czterowalenta inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

one od odpowiednio 85-97% i około 52% do 78%, a więc w drugiej próbie uległy zwiększeniu nawet średnio o ponad 30 punktów procentowych po zastosowaniu szczepionki.

8.4.4 Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA

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

Tabela 36. Kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej według EMA oraz FDA.

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

W tabeli powyżej przedstawiono zarówno kryteria dla populacji 18-60 lat, jak i dla populacji > 60 roku życia, ale w dalszej ocenie zastosowano jedynie kryteria dla populacji 18-60 r.ż. – jak widać z powyższej tabeli, kryteria te są bardziej restrykcyjne niż te stosowane wśród starszych osób. Dodatkowo, nie ma zdefiniowanych kryteriów w populacji pediatrycznej, ale na potrzeby niniejszej analizy zestawiono również wyniki istotności odpowiedzi wśród dzieci, wykorzystując kryteria dla dorosłych.

Istotność odpowiedzi immunologicznej w analizowanych badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki Vaxigrip-Tetra.

Badanie	Szczep	EMA			FDA	
		SPR	SCR	GMTR	SPR	SCR
Populacja dzieci						
Cadorna-Carlos 2015	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Badanie	Szczep	EMA			FDA	
		SPR	SCR	GMTR	SPR	SCR
	B/Yamagata	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<i>Lu 2016</i>	A/H1N1	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
	A/H3N2	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
	B/Yamagata	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie
<i>Ojeda 2019[^]</i>	A/H1N1	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
	A/H3N2	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
	B/Victoria	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
	B/Yamagata	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
<i>Pepin 2016</i>	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Yamagata	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<i>Pepin 2019^{^^}</i>	A/H1N1	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
	A/H3N2	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
	B/Victoria	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
	B/Yamagata	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak

[^] spełniono kryteria istotności dla wszystkich wykonanych ocen, z wyjątkiem SCR według FDA względem antygenu A/H3N2 w podgrupie dzieci w wieku 9-17 lat;

^{^^} spełniono kryteria istotności dla wszystkich wykonanych ocen.

Ocena istotności w populacji dzieci i młodzieży została wykonana dodatkowo i miała jedynie charakter orientacyjny, gdyż EMA oraz FDA nie definiują kryteriów istotności immunogenności w populacji dzieci i młodzieży. Przy wykorzystaniu kryteriów dla dorosłych, w większości przypadków stwierdzano istotną immunogenność po szczepieniu VaxigripTetra – wyjątek stanowiło badanie *Lu 2016*, gdzie nie odnotowano istotnego wyniku dla oceny SCR i GMTR według EMA oraz SCR według FDA względem antygenu A/H1N1 i A/H3N2, dla oceny SCR według obu organizacji dla antygenu B/Yamagata, a także dla oceny SCR według kryteriów FDA dla antygenu B/Victoria, jak i jedna analiza w badaniu *Ojeda 2019*, gdzie nie stwierdzono istotnego wyniku SCR według FDA względem antygenu A/H3N2 w podgrupie dzieci w wieku 9-17 lat.

8.5 Bezpieczeństwo

Dane na temat bezpieczeństwa z badań *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016*, *Ojeda 2019* i *Pepin 2016* dla dzieci zebrane zostały w tabeli poniżej (ocena bezpieczeństwa dotycząca badania *Pepin 2019* została zaprezentowana w rozdziale opisującym porównanie QIV z PBO z tej próby).

Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa, populacja dzieci; badania *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016*, *Ojeda 2019*, *Pepin 2016*.

AEs/Badanie	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	<i>Lu 2016</i>	<i>Ojeda 2019</i>			<i>Pepin 2016</i>
			6-35 miesięcy	3-8 lat	9-17 lat	
Spodziewane zdarzenia niepożądane (<i>solicited reactions</i>) [^]	219*/329 (66,6% [95% CI: 61,2%; 71,6%])	-	32/54 (59,3% [95% CI: 45,0; 72,4])	19/27 (70,4% [95% CI: 49,8; 86,2])	50/61 (82,0% [95% CI: 70,0; 90,6])	622/882 (70,5% [95% CI: 67,4; 73,5]) ^{§##}
jakikolwiek AEs w miejscu iniekcji	189*/329 (57,33%#)	57/100 (57,0%) ^{^^}	26/54 (48,1% [95% CI: 34,3; 62,2])	16/27 (59,3% [95% CI: 38,8; 77,6])	42/61 (68,9% [95% CI: 55,7; 80,1])	550/882 (62,4% [95% CI: 59,1; 65,6]) [§] ; w stopniu 3.: 5,7%
ból w miejscu iniekcji	178*/329 (54,10%#)	56/100 (56,0%)	-	-	-	498/882 (56,5% [95% CI: 53,1; 59,8]) [§]
rumień w miejscu iniekcji	37*/329 (11,25%#)	6/100 (6,0%)	-	-	-	180/882 (20,4% [95% CI: 17,8; 23,2]) [§]
obrzęk w miejscu iniekcji	43*/329 (13,07%#)	4/100 (4,0%)	-	-	-	181/882 (20,5% [95% CI: 17,9; 23,3]) [§]
stwardnienie w miejscu iniekcji	28*/329 (8,51%#)	2/100 (2,0%)	-	-	-	145/882 (16,4% [95% CI: 14,1; 19,1]) [§]
wybroczyny w miejscu iniekcji (<i>ecchymosis</i>)	7*/329 (2,13%#)	1/100 (1,0%)	-	-	-	51/882 (5,8% [95% CI: 4,3; 7,5]) [§]
jakikolwiek AEs ogólnoustrojowe	144*/329 (43,65%#)	48/100 (48,0%) ^{^^}	25/54 (46,3% [95% CI: 32,6; 60,4])	15/27 (55,6% [95% CI: 35,3; 74,5])	35/61 (57,4% [95% CI 44,1; 70,0])	431/882 (48,9% [95% CI: 45,5; 52,2]) [§] ; w stopniu 3.: 4,2%
gorączka	10*/329 (3,04%#)	0/100 (0,0%)	-	-	-	74/879 (8,4% [95% CI: 6,7; 10,5]) [§]
ból głowy	99*/329 (30,09%#)	8/100 (8,0%)	-	-	-	227/882 (25,7% [95% CI: 22,9; 28,8]) [§]
złe samopoczucie	73*/329 (22,19%#)	15/100 (15,0%) ^{^^}	-	-	-	271/882 (30,7% [95% CI: 27,7; 33,9]) [§]
ból stawów	81*/329 (24,62%#)	45/100 (45,0%) ^{^^}	-	-	-	251/882 (28,5% [95% CI: 25,5; 31,6]) [§]

AEs/Badanie	Cadorna-Carlos 2015	Lu 2016	Ojeda 2019			Pepin 2016
			6-35 miesięcy	3-8 lat	9-17 lat	
dreszcze	14*/329 (4,26%#)	3/100 (3,0%)	-	-	-	99/882 (11,2% [95% CI: 9,2; 13,5]) ⁵
Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane (<i>unsolicited reactions</i>)	58*/329 (17,6% 95% CI: 13,7; 22,2])	-	-	-	-	367/884 (41,5% [95% CI: 38,2; 44,8]) ⁴ ; w stopniu 3.: 2,0%
natychmiastowe	0/329 (0%) (podczas 30 minut)	-	0/58 (0,0% [95% CI: 0,0; 6,2])	0/28 (0,0% [95% CI: 0,0; 12,3])	1 ^{###} /61 (1,6% [95% CI: 0,0; 8,8]) (podczas 30 minut)	1/884 (0,1% [95% CI: 0,0%; 0,6%]) ⁴ ; zwią- zane z leczeniem: 0,1% (łagodne, zimne poty, zawroty głowy i błądź)
nieciężkie	-	17/100 (17,0%*)**	25/58 (43,1% [95% CI: 30,2; 56,8])	9/28 (32,1% [95% CI: 15,9; 52,4])	8/61 (13,1% [95% CI: 5,8; 24,2])	367/884 (41,5% [95% CI: 38,2; 44,8]) ⁴ ; w stopniu 3.: 2,0%
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	-	10*/100 (10,0%)	-	-	-	63*/884 (7,1%)
biegunka	-	2*/100 (2%)	-	-	-	-
kaszel	-	2*/100 (2%)	-	-	-	-
zakażenie górnych dróg oddechowych	-	-	-	-	-	34*/884 (3,8%)
Niespodziewane zdarzenia niepożądane (<i>unsolicited reactions</i>) związane ze szczepionką	6/329 (1,8%*)	0/100 (0,0%*)	-	-	1 ^{###} /61 (1,6% [95% CI: 0,0; 8,8])	29/884 (3,3% [95% CI: 2,2; 4,7]) ⁴ ; w stopniu 3.: 0,2% (silne wymioty i silne zmęczenie)
nieciężkie	-	-	0/58 (0,0% [95% CI: 0,0; 6,2])	0/28 (0,0% [95% CI: 0,0; 12,3])	1/61 (1,6% [95% CI: 0,0; 8,8])	-
nieciężkie w miejscu iniekcji	-	-	0/58 (0,0% [95% CI: 0,0; 6,2])	0/28 (0,0% [95% CI: 0,0; 12,3])	0/61 (0,0% [95% CI: 0,0; 5,9])	-
nieciężkie uogólnione	-	-	0/58 (0,0% [95% CI: 0,0; 6,2])	0/28 (0,0% [95% CI: 0,0; 12,3])	1/61 (1,6% [95% CI: 0,0; 8,8])	-
świąd w miejscu iniekcji	1/329 (0,3%)	-	-	-	-	-
SAEs	1 [^] /329 (0,3%)	0/100 (0,0%*)	0/58 (0,0% [95% CI: 0,0; 6,2])	0/28 (0,0% [95% CI: 0,0; 12,3])	0/61 (0,0% [95% CI: 0,0; 5,9])	10/884 (1,1% [95% CI: 0,5; 2,1]) ^{^^^}
AEs prowadzące do przerwania udziału w terapii	0/329 (0%)	0/329 (0%)	0/58 (0,0% [95% CI: 0,0; 6,2])	0/28 (0,0% [95% CI: 0,0; 12,3])	0/61 (0,0% [95% CI: 0,0; 5,9])	1/884 (0,1%)

AEs/Badanie	Cadorna-Carlos 2015	Lu 2016	Ojeda 2019			Pepin 2016
			6-35 miesięcy	3-8 lat	9-17 lat	
Inne	Nie stwierdzono AEs specjalnego zainteresowania ani zgonów, ani ARs (<i>adverse reactions</i>) związanych ze szczepionką w 3 stopniu	Nie stwierdzono nagłych (<i>immediate</i>) nieprzewidywanych AEs, nieprzewidywanych nieciężkich (<i>non-serious</i>) reakcji w miejscu iniekcji oraz nieprzewidywanych AEs 3 stopnia	Najczęstszymi przewidywanym AEs w miejscu iniekcji we wszystkich grupach wiekowych były ból i tkliwość			Raportowano AEs specjalnego zainteresowania u 3-letniego dziecka (małopłytkowość po 9 dniach od szczepienia), które doprowadziło do przerwania udziału w badaniu i zostało uznane za związane ze szczepieniem – nie stwierdzono innych nieoczekiwanych nieprzewidywanych AEs; nie stwierdzono żadnych zgonów
			Większość przewidywanych reakcji była 1 stopnia i ustępowała w ciągu 3 dni. Ogółem, 3 pacjentów doświadczyło co najmniej jednej przewidywanej reakcji w miejscu iniekcji stopnia 3 oraz 6 badanych doświadczyło co najmniej jednej przewidywanej reakcji uogólnionej stopnia 3. Wszystkie one ustąpiły, zwykle w ciągu 1-4 dni.			
			Najczęstszymi stwierdzanymi przewidywanymi uogólnionymi AEs w tej grupie wiekowej były drażliwość, nietypowy płacz (<i>abnormal crying</i>) i złe samopoczucie	Najczęstszymi stwierdzanymi przewidywanymi uogólnionymi AEs w tej grupie wiekowej były złe samopoczucie i ból mięśni	Najczęstszymi stwierdzanymi przewidywanymi uogólnionymi AEs w tej grupie wiekowej były złe samopoczucie, ból mięśni i ból głowy	

AEs (z ang. *adverse events*) – zdarzenia niepożądane, SAEs (z ang. *serious adverse events*) – ciężkie zdarzenia niepożądane;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** żadne nieprzewidywane zdarzenie niepożądane nie zostało uznane za związane ze szczepieniem;

dane odczytano z wykresu;

w niemal wszystkich przypadkach przewidywane zdarzenia niepożądane raportowano w stopniu lekkim w ciągu 3 dni po podaniu szczepienia, trwały one ≤ 3 dni;

nudności, które ustąpiły w ciągu 1 dnia, żadne inne nieprzewidywane zdarzenia niepożądane nie zostało uznane przez badaczy za związane ze szczepionką;

^ nie zostało uznane za związane ze szczepieniem;

^^ raportowano po jednym przypadku złego samopoczucia i bólu stawów w 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u tego samego pacjenta; oba AEs ustąpiły w ciągu 1 dnia. Pozostałe AEs ogólnoustrojowe i AEs w miejscu iniekcji raportowano jako lekkie (*mild*) lub umiarkowane (*moderate*);

^^^ w publikacji przedstawiono dwie różne wartości dotyczące tego SAEs raportowanych w ciągu 28 dni od podania szczepienia; drugi wynik wskazywał na wystąpienia SAEs u 0,5% pacjentów;

§ AEs odnotowane w ciągu 7 dni od podania szczepionki;

& AEs raportowane po 7 dniach od podania szczepionki;

¥ nieprzewidywane nieciężkie (*non-serious*) zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 28 dni od szczepienia.

Ogółem zdarzenia niepożądane w ocenianych badaniach występowały często. Częstość przewidywanych (*solicited*) zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych badaniach od 59,3% do 82% w obrębie badanych grup. W badaniach podano ponadto częstość przewidywanych zdarzeń niepożądanych w podziale na ogólnoustrojowe i te w miejscu iniekcji – pierwsze występowały z częstością 43-57,4%, a drugie z częstością 48,1-62,4%.

Najczęstszym spośród przewidywanych zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji był ból (oraz tkliwość w próbie *Ojeda 2019*), który wystąpił u ponad połowy pacjentów badań *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016* i *Pepin 2016*. Z kolei wśród przewidywanych AEs ogólnoustrojowych najczęściej występował ból głowy,

złe samopoczucie, ból stawów, a u pacjentów w podgrupie wiekowej 6-35 miesięcy badania *Ojeda 2019* także drażliwość i nietypowy płacz, a w podgrupie wiekowej 3-8 lat i 9-17 lat także ból mięśni.

Niespodziewane zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 18% pacjentów w badaniach *Cadorna-Carlos 2015*, a w próbie *Pepin 2016* u 41,5% badanych dzieci. W badaniu *Ojeda 2019* częstość nieciężkich nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych podgrupach wiekowych od 13,1% do 43,1%, natomiast w próbie *Lu 2016* takie zdarzenia stwierdzono u 17% osób. Niespodziewane zdarzenia niepożądane uznane za związane ze szczepionką stwierdzono u 1,8% osób w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* i 3,3% pacjentów w próbie *Pepin 2016*. W badaniu *Lu 2016* nie odnotowano nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem, a w próbie *Ojeda 2019* uznano za takie 1 przypadek wystąpienia nudności.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1 pacjenta w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* i u 10 w próbie *Pepin 2016*. W pozostałych badaniach nie stwierdzono takich AEs. Jedynie jeden pacjent w badaniu *Pepin 2016* przerwał terapię z powodu zdarzenia niepożądanego (małopłytkowości), w pozostałych próbach zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia u żadnego pacjenta.

9 VaxigripTetra vs InfluvacTetra – porównanie pośrednie

9.1 Zakres porównania pośredniego

W celu porównania czterowalentnych, inaktywowanych szczepionek przeciwko grypie: VaxigripTetra oraz InfluvacTetra, przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator dla tych dwóch interwencji – szczepionki trójwalentne. Konieczność wykonania porównania pośredniego wynikała z braku badań klinicznych bezpośrednio porównujących te dwie szczepionki. Zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją oceniające porównanie czterowalentnej szczepionki InfluvacTetra ze szczepionkami trójwalentnymi, w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat: próbę *Vesikari 2020* – była to więc kluczowa dla porównania pośredniego próba, a dane dostępne w tym badaniu warunkowały zakres przeprowadzonych analiz. Wśród badań z randomizacją zidentyfikowanych w ramach oceny szczepionki VaxigripTetra, badania *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Pepin 2016* oceniały populację w wieku pokrywającym się (odpowiednio 9-17 lat oraz 3-8 lat) z populacją uwzględnioną w badaniu *Vesikari 2020*, i próby te zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim po stronie szczepionki VaxigripTetra. Badanie *Pepin 2019*, również zidentyfikowane w niniejszej analizie, w którym były obecne ramiona szczepionek trójwalentnych nie zostało wykorzystane w porównaniu pośrednim z uwagi na zbyt niski wiek ocenianych pacjentów (od 3 do 35 miesięcy) – szczepionka InfluvacTetra jest zarejestrowana w populacji osób od 3 roku życia, więc nie stanowi komparatora dla szczepionki VaxigripTetra u młodszych dzieci.

W badaniu *Vesikari 2020* porównanie szczepionki czterowalentnej z trójwalentnymi wykonano w zakresie oceny stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu – ocenę skuteczności szczepionek w ramach porównania pośredniego oparto więc na analizie tego punktu końcowego. Autorzy badania przedstawili dwa aspekty oceny GMTR pomiędzy szczepionką czterowalentną oraz szczepionką trójwalentną – podejście *non-inferiority*, w ramach którego starano się wykazać nie mniejszą immunogenność szczepionki czterowalentnej względem szczepionki trójwalentnej w zakresie zgodnych szczepów, oraz podejście *superiority*, gdzie starano się wykazać wyższość szczepionki czterowalentnej nad szczepionką trójwalentną niedopasowaną do badanego szczepu B. W praktyce w ocenie *non-inferiority*, dla analizy immunogenności względem antygenu wirusa A porównano wyniki grupy otrzymującej szczepienie czterowalentne z wynikami połączonych grup otrzymujących dwa warianty szczepionki trójwalentnej (jako że zarówno szczepionki czterowalentne, jak i trójwalentne zawierały te same antygeny wirusów typu A, czyli H1N1 oraz H3N2), natomiast dla analizy względem antygenu wirusa B linii Victoria

wyniki grupy otrzymującej szczepienie czterowalentne porównano z wynikami grupy otrzymującej szczepionkę trójwalentną zawierającą antygen wirusa B z linii Victoria i analogicznie, dla analizy względem antygeny wirusa B z linii Yamagata zestawiano wyniki szczepionki czterowalentnej z wynikami szczepionki trójwalentnej zawierającej antygeny wirusa linii B/Yamagata. Podejście *superiority* obejmowało jedynie porównanie szczepionek w zakresie antygenów typu B: w analizie antygeny B/Victoria porównywano szczepionkę czterowalentną ze szczepionką trójwalentną zawierającą niedopasowany antygen B/Yamagata i analogicznie w ocenie immunogenności względem antygeny B/Yamagata, porównano szczepionkę czterowalentną ze szczepionką trójwalentną zawierającą niedopasowany antygen B/Victoria. W przypadku podejścia *non-inferiority*, szczepionki uznawano za nie mniej skuteczne, gdy dolna granica 95% przedziału ufności obliczonego dla stosunku geometrycznego miana przeciwciał po szczepieniu (GMTR) wynosiła $> 0,66$, natomiast w przypadku podejścia *superiority* – gdy wartość ta była > 1 .

W porównaniu pośrednim ocenę skuteczności szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra przeprowadzono więc analogicznie, oceniając stosunek geometrycznego miana przeciwciał po szczepieniu w przypadku obu szczepionek. W obliczeniach wykorzystano dane z analizy *non-inferiority* z badań pierwotnych – analizy te uwzględniały więcej pacjentów po stronie szczepionek QIV oraz TIV, a uzyskane wyniki były bardziej spójne niż wynik analiz *superiority*, gdzie szczepionki trójwalentne nie były dopasowane do testowanych antygenów. Dla przykładu – immunogenność szczepionki QIV w badaniu *Pepin 2016* była około 6-krotnie wyższa niż niedopasowanej do szczepu B/Victoria szczepionki TIV, podczas gdy immunogenność analogicznego porównania w badaniu *Vesikari 2020* była już tylko około 3-krotnie wyższa dla szczepionki QIV – do tego, w przypadku oceny antygeny B/Yamagata, wynik badań był odwrotny – to w próbie *Vesikari 2020* obserwowano większą efektywność szczepionki QIV względem niedopasowanej TIV, niż w próbie *Pepin 2016*. Mając na uwadze niepewność porównania pośredniego przez tak zmienny element pośredni, zrezygnowano z porównania szczepionek czterowalentnych na podstawie danych z analizy *superiority* badań pierwotnych.

W porównaniu pośrednim uzyskane wyniki oceniono również w kierunku spełnienia kryterium *non-inferiority*, wykorzystując ten sam progi odcięcia, co w ocenianych badaniach klinicznych.

Gdy było to możliwe, metaanalizowano wyniki badań po stronie szczepionki VaxigripTetra – prób *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Pepin 2016*. Z uwagi na fakt, że w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* podano wyniki immunogenności w populacji ludzi otrzymujących szczepienie, którzy mieli przynajmniej 1 wynik oceny immunogenności po szczepieniu (populacja MITT), wykorzystano analogiczne dane z badania *Pepin 2016* (w badaniu tym przedstawiono również dane w populacji *per-protocol*, obejmującej pacjentów

otrzymujących szczepionkę, mających przynajmniej 1 wynik immunogenności po szczepieniu, którzy kończyli badanie zgodnie z protokołem – wyniki dla tych osób były bardzo zbliżone do tych w populacji mITT). W badaniu *Vesikari 2020* analizę *non-inferiority* wykonano w populacji *per-protocol* i nie podano dodatkowych wyników w populacji mITT. W przypadku badania *Cadorna-Carlos 2015* konieczne było odczytanie danych odnośnie immunogenności z wykresu zamieszczonego w publikacji, co może stanowić pewne ograniczenie wiarygodności danych z tej próby. W obliczeniach porównania pośredniego przedstawiono zarówno dane wyjściowe z poszczególnych badań wykorzystane w analizie, jak również wyniki ich metaanalizy oraz wyniki samego porównania pośredniego. W celu przeprowadzenia metaanalizy, przedstawione w publikacjach dane o średniej geometrycznej miana przeciwciał i jej przedziały ufności przeliczono na logarytm tej średniej i jego błąd standardowy, a następnie tak przygotowane dane metaanalizowano jako różnicę średnich, po czym wynik z powrotem delogarytmowano.

W ocenie bezpieczeństwa wybrano zdarzenia niepożądane przedstawione w badaniu *Vesikari 2020*, które były również prezentowane w pozostałych badaniach. Zestawiono więc ryzyko pojawienia się wybranych miejscowych oraz ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych stwierdzanych w czasie do 7 dni po szczepieniu, a także wyniki oceny ryzyka pojawienia się ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych. W analizowanych badaniach nie odnotowano zgonów pacjentów, więc ryzyko zgonu nie zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim.

9.2 Porównanie metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

W ramach porównania pośredniego uwzględniono 2 badania po stronie preparatu VaxigripTetra: *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Pepin 2016*, natomiast po stronie produktu InfluvacTetra jedno badanie, *Vesikari 2020*. Wszystkie trzy badania kliniczne były próbami z randomizacją, w których porównywano szczepionkę czterowalentną ze szczepionką trójwalentną. Badanie *Cadorna-Carlos 2015* miało na celu szerszą ocenę niż pozostałe próby – starano się w nim ocenić głównie bezpieczeństwo, immunogenność oraz spójność w różnych partiach produktu (ang. *lot-to-lot consistency*) szczepionek czterowalentnych wśród dzieci i dorosłych (wyróżniając osobno wyniki dla populacji dzieci), a porównanie ze szczepionką trójwalentną było niejako dodatkowym celem badania (brak założenia konkretnej hipotezy badawczej) i skupiono się w nim na ocenie bezpieczeństwa. W badaniu porównanie szczepionki czterowalentnej oraz trójwalentnej prowadzono bez zaślepienia.

Pozostałe dwa badania były ukierunkowane na porównanie bezpieczeństwa oraz immunogenności szczepionki czterowalentnej ze szczepionkami trójwalentnymi w populacji dzieci. W obu zastosowano podwójne zaślepienie, a szczepionkę czterowalentną porównano z dwoma wariantami szczepionek trójwalentnych, różniących się antygenem wirusa z linii B (szczepionki TIV B/Victoria oraz TIV B/Yamagata). W badaniach starano się ocenić nie mniejszą immunogenność szczepionek czterowalentnych względem trójwalentnych wobec szczepów obecnych w obu szczepionkach (podejście *non-inferiority*), a także starano się ocenić wyższość (podejście *superiority*) szczepionek czterowalentnych nad szczepionkami trójwalentnymi w przypadku różniących szczepów B.

Podsumowanie metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Podsumowanie metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MIT, ocena Jadad	Liczebność grup (randomizacja)	Liczba ośrodków	Sponsor
Badania oceniające produkt VaxigripTetra					
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	brak	IIA 3 (R:2, B:0, W:1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ QIV: 330 ▪ TIV: 55 	10 (6 w Australii i 4 na Filipinach)	Sanofi Pasteur
<i>Pepin 2016</i>	<i>non-inferiority /superiority</i>	IIA 5 (R:2, B:2, W:1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ QIV: 887 ▪ TIV (B/Victoria): 181 ▪ TIV (B/Yamagata): 174 	22 (4 w Polsce, 11 w Finlandii, 4 w Meksyku, 3 w Tajwanie)	Sanofi Pasteur
Badania oceniające produkt InfluvacTetra					
<i>Vesikari 2020</i>	<i>non-inferiority /superiority</i>	IIA 5 (R:2, B:2, W:1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ QIV: 402 ▪ TIV (B/Victoria): 404 ▪ TIV (B/Yamagata): 394 	28 (Estonia, Finlandia, Niemcy, Węgry, Litwa, Polska)	Abbott Biologicals B.V. Mylan.

Wszystkie trzy próby uwzględnione w porównaniu pośrednim były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi, przy czym w dwóch (*Pepin 2016*, *Vesikari 2020*) uwzględniono również ośrodki z Polski. Sponsorem badań oceniających szczepionkę VaxigripTetra była firma Sanofi Pasteur, natomiast sponsorem badania oceniającego produkt InfluvacTetra były firmy Abbot Biologicals B.V. oraz Mylan. Ocenę immunogenności w każdym z ocenianych badań oceniano po około miesiącu od podania szczepionki: 21 dni w próbie *Cadorna-Carlos 2015*, 28 dni w próbie *Pepin 2016*, oraz 29 dni w próbie *Vesikari 2020*. W przypadku badań *Pepin 2016* oraz *Vesikari 2020*, gdzie obecne były dzieci wymagające podania drugiej dawki szczepionki, immunogenność oceniano po upływie około miesiąca od podania drugiej dawki

(odpowiednio 56 dzień oraz 57 dzień od podania pierwszej dawki szczepionki). W każdym z trzech uwzględnionych badań, bezpieczeństwo związane bezpośrednio ze szczepieniem monitorowano do 7 dni po iniekcji – dodatkowo, w każdym z badań pacjentów monitorowano w kierunku ogólnych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich, do pół roku po szczepieniu.

Oceniane badania różniły się liczbą ramion oraz liczebnością ocenianych osób. W próbie *Cadorna-Carlos 2015* randomizację przeprowadzono do 3 grup zawierających różne partie szczepionki czterowalentnej, oraz do grupy otrzymującej szczepionkę trójwalentną – randomizację wykonano w stosunku 2:2:2:1, a więc w połączonej grupie szczepionki czterowalentnej było 6-krotnie więcej pacjentów niż w grupie szczepionki trójwalentnej – w populacji dzieci liczebności tych grup wyniosły odpowiednio 330 vs 55. Badanie *Pepin 2016* było dużo większą próbą kliniczną, ale w tym badaniu również obserwowano dużą dysproporcję pomiędzy liczebnością ramienia ze szczepionką czterowalentną, w porównaniu do ramion szczepionek trójwalentnych: randomizację wykonano w stosunku 5:1:1 i uwzględniono 887 dzieci w grupie otrzymującej szczepionkę czterowalentną, 181 w grupie otrzymującej szczepionkę TIV (B/Victoria), oraz 174 w grupie otrzymującej szczepionkę TIV (B/Yamagata). Z kolei, w badaniu *Vesikari 2020*, oceniającym preparat InfluvacTetra, nie wprowadzono dysproporcji pomiędzy ocenianymi ramionami – randomizację wykonano w stosunku 1:1:1 i w ramieniu szczepionki czterowalentnej uwzględniono 402 pacjentów, w ramieniu szczepionki TIV (B/Victoria) 404, natomiast w ramieniu szczepionki TIV (B/Yamagata) uwzględniono 394 osoby. Szczegóły odnośnie przepływu pacjentów w poszczególnych badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Przepływ pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.

Badanie	QIV	TIV (B/Victoria)	TIV (B/Yamagata)
Łączna liczba pacjentów uwzględnionych w badaniu			
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>		385	
<i>Pepin 2016</i>		1242	
<i>Vesikari 2020</i>		1200	
Osoby poddane randomizacji do grup szczepienia			
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	330	55	-
<i>Pepin 2016</i>	887	181	174
<i>Vesikari 2020</i>	402	404	394
Osoby otrzymujące przynajmniej 1 dawkę szczepionki			
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	329 (99,7%)	55 (100%)	-

Badanie	QIV	TIV (B/Victoria)	TIV (B/Yamagata)
<i>Pepin 2016</i>	884 (99,7%)	181 (100%)	173 (99,4%)
<i>Vesikari 2020</i>	402 (100%)	404 (100%)	394 (100%)
Osoby otrzymujące 2 dawkę szczepionki			
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<i>Pepin 2016</i>	491 (55,4%)	99 (54,7%)	96 (55,2%)
<i>Vesikari 2020**</i>	136 (33,8%)	136 (33,7%)	124 (31,5%)
Wycofanie z badania i naruszenie protokołu			
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naruszenie protokołu: 2 (0,6%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak współpracy: 1 (1,8%) ▪ Naruszenie protokołu: 1 (1,8%) 	-
<i>Pepin 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SAEs: 1 (0,1%) ▪ Wycofanie zgody na udział w badaniu: 19 (2,1%) ▪ Utrata z obserwacji: 1 (0,1%) ▪ Naruszenie protokołu: 2 (0,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wycofanie zgody na udział w badaniu: 5 (2,8%) ▪ Utrata z obserwacji: 1 (0,6%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wycofanie zgody na udział w badaniu: 4 (2,3%) ▪ Utrata z obserwacji: 1 (0,6%)
<i>Vesikari 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wycofanie zgody na udział w badaniu: 2 (0,5%) ▪ Utrata z obserwacji: 1 (0,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utrata z obserwacji: 1 (0,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wycofanie zgody na udział w badaniu: 1 (0,3%)
Osoby kończące badanie			
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	327 (99,1%)	53 (96,4%)	-
<i>Pepin 2016</i>	864 (97,4%)	175 (96,7%)	169 (97,1%)
<i>Vesikari 2020</i>	399 (99,3%)	403 (99,8%)	393 (99,7%)
Populacja oceny mITT^A			
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	328 (99,4%)	54 (98,2%)	-
<i>Pepin 2016</i>	863 (97,7%)	175 (96,7%)	169 (97,1%)
<i>Vesikari 2020</i>	396 (98,5%)	399 (98,8%)	389 (98,7%)
Populacja oceny per-protocol^A			
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	327 (99,1%)	53 (96,4%)	-
<i>Pepin 2016</i>	819 (92,3%)	168 (92,8%)	159 (91,4%)
<i>Vesikari 2020</i>	388 (96,5%)	393 (97,3%)	381 (96,7%)
Populacja oceny bezpieczeństwa			
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	329 (99,7%)	55 (100%)	-
<i>Pepin 2016</i>	884 (99,7%)	181 (100%)	173 (99,4%)
<i>Vesikari 2020</i>	402 (100%)	404 (100%)	394 (100%)

- ** w badaniu podano liczbę pacjentów określanych jako „unprimed”, czyli dzieci w wieku 3-8 lat, które nie otrzymywały wcześniej szczepienia przeciwko grypie (pełnych dwóch dawek) – założono zgodnie z opisem badania, że tacy pacjenci otrzymali 2 dawki szczepionki w ramach badania;
- ^ w analizowanych badaniach populację mITT (określaną w badaniach również jako „full analysis set” stanowiły osoby poddane randomizacji, które otrzymały szczepienie i miały dostępny przynajmniej 1 wynik oceny miana przeciwciał po szczepieniu; populację *per-protocol* stanowiły osoby z populacji mITT bez naruszeń protokołu badania (kończące próbę zgodnie z protokołem)

Ogółem, znaczna część osób poddanych randomizacji (ponad 99%) przyjęła przynajmniej 1 dawkę szczepionki i została uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa. Przyczyną przedwczesnego zakończenia badania było najczęściej wycofanie zgody na udział w próbie oraz przypadki naruszenia warunków protokołu badania. Natomiast przypadki utraty pacjentów z obserwacji były rzadkie – raportowano tylko po jednym takim przypadku w badaniu *Pepin 2016* w każdym z ocenianych ramion, natomiast w próbie *Vesikari 2020* odnotowano utratę z obserwacji jednego pacjenta w grupie szczepionki czterowalentnej, oraz kolejnego w grupie szczepionki TIV B/Victoria. Zarówno populacje mITT, jak i populacje *per-protocol*, w których oceniano immunogenność szczepionek były stosunkowo duże i obejmowały znaczną większość osób badanych poddanych randomizacji (ponad 96% w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, ponad 91% w badaniu *Pepin 2016*, oraz ponad 96% w badaniu *Vesikari 2020*).

Badania *Pepin 2016* oraz *Vesikari 2020* były próbami bardzo dobrej jakości – w obu zastosowano podwójne zaślepienie, oraz poprawnie przeprowadzono randomizację i przedstawiono przepływ pacjentów w ramach badania, dlatego uzyskały maksymalną ocenę według skali Jadad (5 punktów). Badanie *Cadorna-Carlos 2015*, z uwagi na brak zaślepienia w ocenie porównawczej szczepionki czterowalentnej z trójwalentną, uzyskało 3/5 punktów w tej skali, więc charakteryzowało się nieco mniejszą jakością.

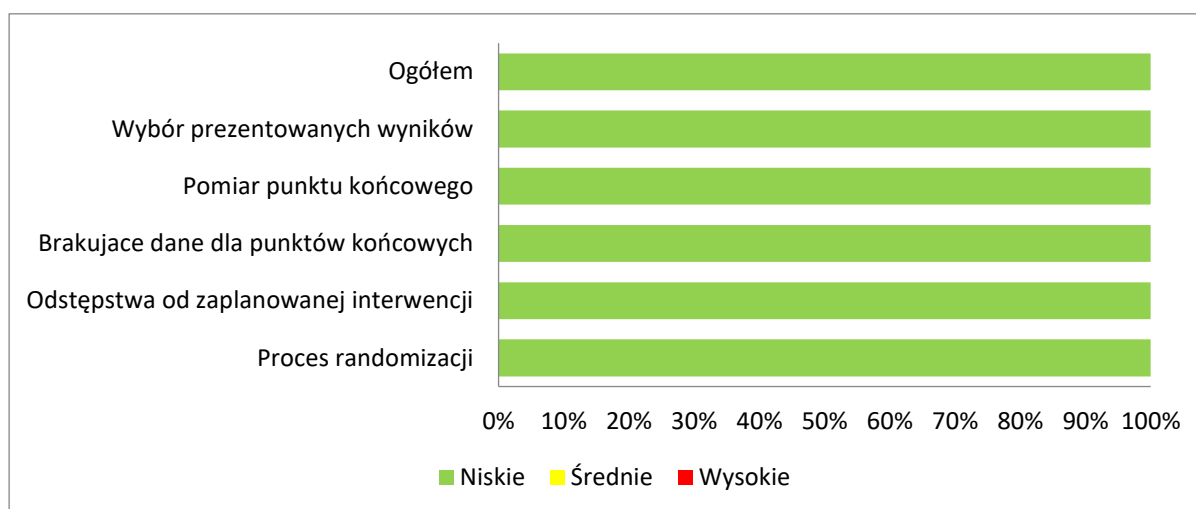
Dodatkowo, przeprowadzono ocenę ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, w odniesieniu do rozpatrywanych punktów końcowych – oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa. Ocenę wykonano przy pomocy narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* i szczegółową ocenę podsumowano tabelarycznie w załączniku do niniejszej analizy, natomiast podsumowanie oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy ROB2 dla punktów końcowych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Immunogenność	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wszystkie trzy próby kliniczne zostały opisane jako badania z randomizacją, i w każdym z nich została przeprowadzona przy użyciu poprawnej metody. W próbach *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Pepin 2016* randomizację przeprowadzono przy użyciu metody permutowanych bloków z uwzględnieniem stratyfikacji (badany ośrodek oraz wiek w pierwszym z badań, badany ośrodek oraz wyjściowy status immunizacji w drugim). W badaniu *Vesikari 2020* randomizację przeprowadzono przy użyciu algorytmu opracowanego przez wyspecjalizowany dział sponsora, ze stratyfikacją względem wieku. W każdym z badań alokację prowadzono przy pomocy centralnych, interaktywnych systemów (głosowych lub internetowych). W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości w procesie randomizacji uznano za niskie. Również ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji oraz brakujących danych uznano za niskie – w analizowanych badaniach ocenę immunogenności oraz bezpieczeństwa prowadzono w populacjach obejmujących większość (ponad 91%) osób poddanych randomizacji i w przypadku badań *Pepin 2016* oraz *Vesikari 2020* zastosowano podwójne zaślepienie. W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* nie zastosowano zaślepienia dla porównania szczepionki QIV z TIV, ale nie wydaje się by miało to istotny wpływ na ocenę immunogenności, która była obiektywnym punktem końcowym, opartym o laboratoryjny ilościowy pomiar miana przeciwciał. W przypadku oceny bezpieczeństwa, brak zaślepienia również nie powinien w istotny sposób wpływać na wyniki, jako że pacjenci nie otrzymywali placebo, a aktywne interwencje w obu rozpatrywanych grupach, spodziewano się więc zdarzeń niepożądanych w obu przypadkach. Nie stwierdzono również, by zastosowane metody pomiarów mogły stanowić źródło błędu systematycznego – pacjentów z analizowanych grup oceniano w ten sam sposób, przy użyciu ogólnie uznanych metod laboratoryjnych. Nie odnotowano również selektywnej prezentacji wyników w badaniach. Ogółem, ryzyko pojawienia się błędu systematycznego w ramach oceny punktów końcowych uwzględnianych w porównaniu pośrednim uznano za niskie. Wyniki oceny ROB2 dodatkowo podsumowano wizualnie na wykresie poniżej.

Wykres 4. Wyniki analizy ROB2 dla punktów końcowych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.



9.3 Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

W analizowanych badaniach uwzględniono zdrowe osoby kwalifikowane do szczepienia przeciwko grypie – główne różnice dotyczyły wieku uwzględnianych osób oraz zestawu kryteriów wykluczenia, przyjętych w każdym z badań. Kryteria włączenia oraz wykluczenia do badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.

Badanie	Kryteria
Kryteria włączenia	
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 9-60 lat ▪ brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formulacji dla południowej półkuli (<i>Southern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2012 lub preparatem o formulacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2011-2012 w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania
<i>Pepin 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 3-8 lat
<i>Vesikari 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 3-17 lat ▪ stabilny stan zdrowia ▪ wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu przez rodziców lub legalnych opiekunów ▪ uwzględniono kobiety oraz mężczyzn ▪ w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę wymagano stosowania uznanej metody antykoncepcji na 30 dni przed przyjęciem szczepienia w ramach badania, ujemnego wyniku testu ciążowego z moczu w dniu szczepienia, oraz zgody na stosowanie uznanej metody antykoncepcji w trakcie badania

Badanie	Kryteria
Kryteria wykluczenia	
Cadorna-Carlos 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania ▪ nadwrażliwość na jakąkolwiek szczepionkę przeciw grypie lub ciężka reakcja niepożądana (<i>serious adverse reaction</i>) ▪ rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub gorączka ≥ 38 °C ▪ terapia immunosupresyjna, leczenie kortykosteroidami lub otrzymanie immunoglobulin krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ ciąża lub laktacja ▪ kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży
Pepin 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed 1. podaniem szczepionki lub zaplanowane otrzymanie jakiegokolwiek innej szczepionki w ciągu 4 tygodni po ostatnim podaniu ocenianej interwencji ▪ przyjęcie sezonowej szczepionki przeciw grypie w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ rozpoznanie lub podejrzenie małopłytkowości ▪ zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania ▪ obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą (≥ 38 °C) w dniu podania szczepionki
Vesikari 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gorączka lub inne objawy ostrej choroby lub zakażenia w dniu planowanego szczepienia ▪ alergie na składniki szczepionki ▪ uprzednie ciężkie reakcje niepożądane po podaniu jakiegokolwiek szczepionki przeciwko grypie ▪ zespół Guillain-Barre w wywiadzie ▪ otrzymanie innej szczepionki na grypę, lub zakażenie wirusem grypy potwierdzone laboratoryjnie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania ▪ stany zdrowia i inne choroby które, w ocenie lekarzy, mogły zagrażać bezpiecznemu udziałowi pacjenta w badaniu, lub mogły wpływać na uzyskane wyniki (np. zaburzenia krzepliwości krwi, ostre lub przewlekłe, istotne klinicznie schorzenia płuc, układu sercowo-naczyniowego, wątroby lub nerek)

W badaniu Vesikari 2020, kluczowym dla porównania pośredniego (jedyne badanie oceniające komparator – szczepionkę InfluvacTetra, w porównaniu ze szczepionką trójwartentną), uwzględniono dzieci i

młodzież w wieku 3-17 lat. Z kolei, dwa badania uwzględnione po stronie szczepionki VaxigripTetra uwzględniały pacjentów stanowiących część takiej populacji, choć łącznie oba uwzględniły populację odpowiadającą tej z badania *Vesikari 2020* – w próbie *Pepin 2016* włączono dzieci w wieku 3-8 lat, natomiast w próbie *Cadorna-Carlos 2015* uwzględniono osoby od 9 roku życia, przy czym przedstawiono wyniki dla podgrupy 9-18 lat. Poza różnicami w wieku uwzględnianych osób, w badaniach definiowano podobne kryteria wykluczenia: nie szczepiono osób z objawami choroby (np. gorączką) w dniu planowanego szczepienia oraz osób z innymi istotnymi schorzeniami, które w ocenie badaczy mogły uniemożliwić udział osoby w badaniu. Wykluczono również pacjentów otrzymujących inną szczepionkę w ciągu 4 tygodni przed badaniem (*Cadorna-Carlos 2015*, *Pepin 2016*) lub inną szczepionkę przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed badaniem (*Pepin 2016*, *Vesikari 2020*). Dodatkowo, w badaniach uwzględniających starsze dzieci i młodzież (*Cadorna-Carlos 2015*, *Vesikari 2020*) zaznaczono, że wykluczano kobiety w ciąży lub karmiące piersią, i ogólnie wymagano stosowania w trakcie badania uznanej metody antykoncepcji wśród kobiet zdolnych do zajścia w ciążę.

W tabeli poniżej zestawiono wybrane charakterystyki wyjściowe osób uwzględnionych włączonych do porównania pośredniego. Badanie *Vesikari 2020* było kluczowym badaniem w porównaniu pośrednim, gdyż porównywało szczepionkę InfluvacTetra ze szczepionką trójwartentną, dlatego wybrano charakterystyki wyjściowe prezentowane w tym badaniu i względem tych charakterystyk zestawiono dane z pozostałych badań. Przedstawiono charakterystyki osobno dla ramion oceniających szczepionkę czterowalentną oraz ramion oceniających szczepionkę trójwartentną zawierającą antygeny linii B/Victoria oraz B/Yamagata. W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* oceniano tylko jedną szczepionkę trójwartentną zawierającą antygeny szczepu B/Victoria, więc dla tego badania nie ma informacji dla ramienia TIV B/Yamagata.

Tabela 43. Wybrane charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.

Charakterystyka	Badanie	QIV	TIV (B/Victoria)	TIV (B/Yamagata)
N	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	328	54	-
	<i>Pepin 2016</i>	863	175	169
	<i>Vesikari 2020</i>	402	404	394
Wiek, średnia (SD)	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	13,1 (2,6)	13,7 (2,8)	-
	<i>Pepin 2016</i>	5,11 (1,67)	5,24 (1,68)	5,18 (1,66)

Charakterystyka	Badanie	QIV	TIV (B/Victoria)	TIV (B/Yamagata)
	<i>Vesikari 2020</i>	7,4 (4,0)	7,7 (3,9)	7,6 (3,9)
Wiek, mediana (zakres)	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	bd. (9,0-17,9)	bd. (9,1-17,9)	-
	<i>Vesikari 2020</i>	6 (3-17)	7 (3-17)	7 (3-17)
Płeć				
Mężczyźni, n (%)	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	171 (52,1%)	28 (51,9%)	-
	<i>Pepin 2016</i>	426 (49,4%)	111 (63,4%)	78 (46,2%)
	<i>Vesikari 2020</i>	209 (52,0%)	197 (48,8%)	215 (54,6%)
Kobiety, n (%)	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	157 (47,9%)	26 (48,1%)	-
	<i>Pepin 2016</i>	437 (50,6%)	64 (36,6%)	91 (53,8%)
	<i>Vesikari 2020</i>	193 (48,0%)	207 (51,2%)	179 (45,4%)
Rasa				
Biała	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	73 (22,3%)	12 (22,2%)	-
	<i>Pepin 2016</i>	311 (36,0%)	63 (36,0%)	59 (34,9%)
	<i>Vesikari 2020</i>	396 (98,5%)	400 (99,0%)	390 (99,0%)
Azjatycka	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	250 (76,2%)	41 (75,9%)	-
	<i>Pepin 2016</i>	141 (16,3%)	30 (17,1%)	27 (16,0%)
	<i>Vesikari 2020</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Czarna	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	bd.	bd.	-
	<i>Pepin 2016</i>	bd.	bd.	bd.
	<i>Vesikari 2020</i>	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Inna	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	5 (1,5%)	1 (1,9%)	-
	<i>Pepin 2016</i>	411 (47,6%)	82 (46,9%)	83 (49,1%)
	<i>Vesikari 2020</i>	5 (1,2%)	4 (1,0%)	3 (0,8%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Badanie *Cadorna-Carlos 2015* było najmniejszą spośród prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim – uwzględniało 328 pacjentów otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra, oraz jedynie 54 osób otrzymujących szczepionkę trójwartentną (zawierającą antygeny wirusa z linii B/Victoria). Pozostałe badania były dużo większymi próbami, i w ramach tych badań oceniano ramię zawierające szczepionkę czterowalentną, oraz 2 ramiona ze szczepionkami trójwartentnymi, zawierającymi antygeny wirusa linii B/Victoria oraz B/Yamagata. W badaniu *Pepin 2016* ramię oceniające szczepionkę czterowalentną (VaxigripTetra) obejmowało 863 osoby, natomiast ramiona szczepionek trójwartentnych uwzględniały 175 oraz 169 osób, odpowiednio dla szczepionek zawierających antygeny B/Victoria oraz B/Yamagata. Liczebność osób w poszczególnych ramionach badania *Vesikari 2020* była mniej zróżnicowana – uwzględniono 402 osoby w ramieniu szczepionki InfluvacTetra, 404 osoby w ramieniu gdzie stosowano szczepionkę trójwartentną z antygenami B/Victoria, oraz 394 osoby w ramieniu szczepionki trójwartentnej uwzględniającej antygeny B/Yamagata.

Poszczególne grupy ocenianych badań nie różniły się pod względem wieku uwzględnionych pacjentów, jednak stwierdzano różnice w średnim wieku uwzględnianych osób pomiędzy badaniami, co wynikało bezpośrednio z kryteriów włączenia w poszczególnych badaniach. W kluczowym dla porównania pośredniego badaniu, *Vesikari 2020* oceniającym szczepionkę InfluvacTetra uwzględniano dzieci i młodzież w wieku 3-17 lat, przy czym średni wiek pacjentów uwzględnionych w tym badaniu wynosił około 7-8 lat. Z kolei, w badaniu *Pepin 2016* oceniającym szczepionkę VaxigripTetra uwzględniano jedynie dzieci w wieku 3-8 lat i średnia wieku uwzględnionych pacjentów wynosiła około 5 lat. W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* uwzględniano osoby dorosłe oraz starsze dzieci i młodzież (wykorzystano jedynie dane dla populacji dzieci i młodzieży) – w grupie dzieci i młodzieży włączono osoby w wieku 9-17 lat, a średnia wieku wyniosła około 13 lat. Oba badania włączone po stronie VaxigripTetra razem obejmowały więc populację badania *Vesikari 2020*, oceniającego szczepionkę InfluvacTetra, oceniając ogółem pacjentów w wieku 3-17 lat – oznacza to, że wypadkowy wynik obu tych badań (reprezentowany w metaanalizie danych z obu badań) odpowiadał populacji porównywalnej względem wieku z populacją badania *Vesikari 2020*, zmniejszając tym samym heterogeniczność porównania pośredniego względem wieku uwzględnionych w poszczególnych badaniach osób.

Charakterystyki wyjściowe osób uwzględnionych w poszczególnych badaniach nie były prezentowane zbyt szczegółowo – poza wiekiem pacjentów, zestawiono jeszcze informacje o płci oraz rasie uwzględnianych osób. W przypadku płci, w każdym z badań uwzględniono po około 50% kobiet oraz mężczyzn, więc ryzyko heterogeniczności wyników porównania pośredniego wynikające z nierównomiernego

rozkładu płci należy uznać za niskie. Z kolei, rasa lub pochodzenie etniczne pacjentów w poszczególnych badaniach były zróżnicowane. W kluczowym dla porównania pośredniego badaniu *Vesikari 2020* uwzględniano niemal wyłącznie osoby białe (99%) – dla porównania, w próbie *Cadorna-Carlos 2015* uwzględniono jedynie 22% białych osób, natomiast większość stanowili pacjenci rasy azjatyckiej (76%). W próbie *Pepin 2016* osób rasy białej było z kolei około 36%, około 16% osób stanowili przedstawiciele rasy azjatyckiej, natomiast około połowa pacjentów została określona jako przedstawiciele mieszanych ras (w tabeli umieszczono ich w kategorii „inne”). Badania były więc zróżnicowane względem rasy/pochodzenia etnicznego uwzględnionych pacjentów, nie jest jednak jasne, jak różnice te mogły przekładać się na możliwość wzajemnego odniesienia wyników poszczególnych badań i heterogeniczność analiz przeprowadzonych w ramach porównania pośredniego.

9.4 Porównanie interwencji zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Badania *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Pepin 2016*, uwzględnione w porównaniu pośrednim, oceniały porównanie czterowalentnej szczepionki wyprodukowanej przez firmę Sanofi Pasteur (uznanej za produkt VaxigripTetra) ze szczepionkami trójwalentnymi (produkowanymi przez tego samego producenta) – w przypadku badania *Cadorna-Carlos 2015* uwzględniono tylko 1 ramię szczepionki trójwalentnej, która zawierała antygeny wirusa linii B/Victoria, natomiast w porównaniu przedstawionym w badaniu *Pepin 2016* szczepionkę czterowalentną zestawiono z dwoma szczepionkami trójwalentnymi: wariantem zawierającym antygeny wirusa B/Victoria, oraz wariantem zawierającym antygeny wirusa B/Yamagata.

Badanie *Vesikari 2020* uwzględniało ramię z czterowalentną szczepionką przeciwko grypie – InfluvacTetra, oraz dwa ramiona obejmujące szczepionki trójwalentne, różniące się antygenami dla wirusa typu B (jedna zawierała antygeny dla linii B/Victoria, druga – B/Yamagata). Szczegółowe informacje odnośnie szczepienia i zastosowanych antygenów podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Porównanie interwencji zastosowanych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.

Badanie	Szczepionka QIV	Szczepionka TIV
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ QIV: VaxigripTetra – szczepionka czterowalentna produkowana przez firmę Sanofi Pasteur, zawierająca antygeny zalecane przez WHO na sezon 2011/2012 dla półkuli północnej: ▪ A/H1N1: A/California/07/2009 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TIV (B/Victoria): produkt Vaxigrip, szczepionka trójwalentna produkowana przez firmę Sanofi Pasteur, zawierająca antygeny zalecane przez WHO na sezon 2011/2012 dla półkuli północnej:: ▪ /H1N1: A/California/07/2009

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Badanie	Szczepionka QIV	Szczepionka TIV
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H3N2: A/Victoria/210/2009 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Florida/04/2006 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H3N2: A/Victoria/210/2009 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008
<i>Pepin 2016</i>	<p>QIV: VaxigripTetra - szczepionka czterowalentna produkowana przez firmę Sanofi Pasteur, zawierająca antygeny zalecane przez WHO na sezon 2013/2014 na półkuli północnej :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/California/7/2009, ▪ A/H3N2: A/Texas/50/2012 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Massachusetts/02/2012 	<p>TIV (B/Victoria): produkt Vaxigrip, szczepionka trójwalentna produkowana przez firmę Sanofi Pasteur, zawierająca antygeny zalecane przez WHO na sezon 2013/2014 na półkuli północnej :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/California/7/2009, ▪ A/H3N2: A/Texas/50/2012 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 <p>TIV (B/Yamagata): eksperymentalny produkt, szczepionka trójwalentna produkowana przez firmę Sanofi Pasteur, zawierająca antygeny zalecane przez WHO na sezon 2013/2014 na półkuli północnej :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/California/7/2009, ▪ A/H3N2: A/Texas/50/2012 ▪ B/Yamagata: B/Massachusetts/02/2012
<i>Vesikari 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ QIV: InfluvacTetra, szczepionka czterowalentna, produkowana przez firmę Abbot Biologicals B.V., zawierała antygeny zalecane przez WHO na sezon grypy 2016/2017, zarówno dla wirusa z linii A, jak i wirusa z linii B Victoria oraz Yamagata 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TIV (B/Victoria): szczepionka trójwalentna, produkowana przez firmę Abbot Biologicals B.V. zawierająca antygeny dla wirusów A oraz wirusa B z linii Victoria ▪ TIV (B/Yamagata): szczepionka trójwalentna, produkowana przez firmę Abbot Biologicals B.V. zawierająca antygeny dla wirusów A oraz wirusa B z linii Yamagata <p>Szczepionka zawierała szczepy zalecane przez WHO na sezon grypy 2016/2017</p>

Ogółem, szczepionki zastosowane w badaniach były standardowymi produktami, zawierającymi po 15 µg białka hemaglutyniny dla każdego z uwzględnianych wariantów. Szczepionki różniły się uwzględnionymi antygenami dla konkretnych szczepów wirusa, z uwagi na różne prognozy krążących w środowisku wariantów – z tego względu, porównanie pośrednie obejmowało różne formuły szczepionek czterowalentnych oraz w szczególności trójwalentnych (stanowiących element łączący oceniane w porównaniu pośrednim interwencje), co mogło wpływać na wyniki porównania pośredniego, ograniczając możliwość założenia wymienialności tej wspólnej interwencji pomiędzy badaniami. Należy jednak zaznaczyć, że różnice te nie powinny istotnie zakłócać wyników oceny zmiany miana przeciwciał, gdyż w każdym z badań testowano wytwarzanie przeciwciał przeciwko antygenom obecnym w danej szczepionce – również, różnice te nie powinny wpływać na wyniki oceny bezpieczeństwa.

Wszyscy uczestnicy opisywanych badań otrzymali przynajmniej 1 dawkę szczepionki. Druga dawka zalecana jest u dzieci < 9 roku życia, którzy nie otrzymywali wcześniej sezonowej szczepionki przeciw grypie

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

– takie osoby były uwzględniane w badaniach *Pepin 2016* oraz *Vesikari 2020*. Dwie dawki szczepionki otrzymało około 55% uczestników badania *Pepin 2016*, oraz około 33% uczestników badania *Vesikari 2020*.

9.5 Immunogenność – średnia geometryczna miana przeciwciał po szczepieniu (GMT)

W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego dla średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu (oceniającego 21-29 dni po podaniu szczepionki). Przedstawiono wyniki obliczeń stosunku miana przeciwciał przeciwko określonemu szczepowi w grupie otrzymującej szczepienie czterowalentne do miana przeciwciał w grupie otrzymującej szczepienie trójwalentne (GMTR, ang. *geometric mean titer ratio*) dla danego szczepu wirusa. W badaniach przeprowadzano ocenę istotności różnic między ocenianymi szczepionkami QIV i TIV dla poszczególnych szczepów, wykonując analizę w której starano się wykazać nie mniejszą skuteczność szczepienia QIV w porównaniu do TIV (analiza *non-inferiority*) – dla szczepów obecnych w obu porównywanych szczepionkach. Z uwagi na fakt, że w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* oceniano tylko jeden wariant szczepionki trójwalentnej, zawierającej antygeny dla wirusa B z linii Victoria, nie uwzględniono tego badania w ocenie względem szczepu B/Yamagata.

Za badaniami *Pepin 2016* oraz *Vesikari 2020* przyjęto, że oceniane szczepienie będzie nie mniej skuteczne niż kontrolne (*non-inferiority*), gdy dolna wartość 95% przedziału ufności dla GMTR (oceniające szczepienie vs kontrolne) będzie wyższa niż 0,66. Dla badania *Cadorna-Carlos 2015* odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji wyniki obliczeń GMTR, natomiast w przypadku *Pepin 2016* uwzględniono obliczenia własne na podstawie danych uzyskanych z publikacji. W przypadku badania *Vesikari 2020* wykorzystano wartość GMTR podaną przez autorów badania, ale konieczne było odwrócenie kierunku efektu – w publikacji podano wynik TIV vs QIV, natomiast w obliczeniach porównania pośredniego przeliczono efekt dla QIV vs TIV (przez zmianę znaku logarytmu analizowanych wartości).

Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego dla średniej geometrycznej miana przeciwciał (ocena *non-inferiority*), VaxigripTetra vs InfluvacTetra.

Porównanie	QIV, GMT (95% CI)	TIV, GMT (95% CI)	QIV/TIV GMTR (95% CI)*
A/H1N1			
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie badań <i>Cadorna-Carlos 2015</i>)	1603,98 (1422,99; 1807,99) N = 328	2003,38 (1594,86; 2545,40) N = 54	0,80 (0,62; 1,04), p = 0,0970

Porównanie	QIV, GMT (95% CI)	TIV, GMT (95% CI)	QIV/TIV GMTR (95% CI)*
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	971,00 (896,00; 1052,00) N = 863	1141,00 (1006,00; 1295,00) N = 344	0,85 (0,73; 0,99), p = 0,0346
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza badań <i>Cadorna-Carlos 2015 i Pepin 2016</i> , model fixed, p = 0,6924)	-	-	0,84 (0,74; 0,95), p = 0,0079
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Vesikari 2020</i>)	548,9 (bd.) N = 388	622,2 (bd.) N = 774	0,88 (0,77; 1,02)
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>0,95 (0,78; 1,15)</u>
A/H3N2			
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie badań <i>Cadorna-Carlos 2015</i>)	1550,04 (1398,86; 1717,56) N = 328	1717,56 (1262,43; 2336,77) N = 54	0,90 (0,65; 1,25), p = 0,5354
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	1568,00 (1451,00; 1695,00) N = 863	1746,00 (1551,00; 1964,00) N = 344	0,90 (0,78; 1,03), p = 0,1359
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza badań <i>Cadorna-Carlos 2015 i Pepin 2016</i> , model fixed, p = 0,9783)	-	-	0,90 (0,79; 1,02), p = 0,1064
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Vesikari 2020</i>)	1150 (bd.) N = 388	1194 (bd.) N = 774	0,96 (0,84; 1,11)
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>0,93 (0,77; 1,13)</u>
B/Victoria			
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie badań <i>Cadorna-Carlos 2015</i>)	1747,19 (1550,04; 1969,41) N = 328	1650,36 (1145,82; 2350,13) N = 54	1,06 (0,72; 1,55), p = 0,7679
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	1050,00 (956,00; 1154,00) N = 863	1132,00 (931,00; 1376,00) N = 175	0,93 (0,75; 1,15), p = 0,4967
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza badań <i>Cadorna-Carlos 2015 i Pepin 2016</i> , model fixed, p = 0,5526)	-	-	0,96 (0,79; 1,16), p = 0,6577
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Vesikari 2020</i>)	302,6 (bd.) N = 388	364,0 (bd.) N = 393	0,83 (0,68; 1,02)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

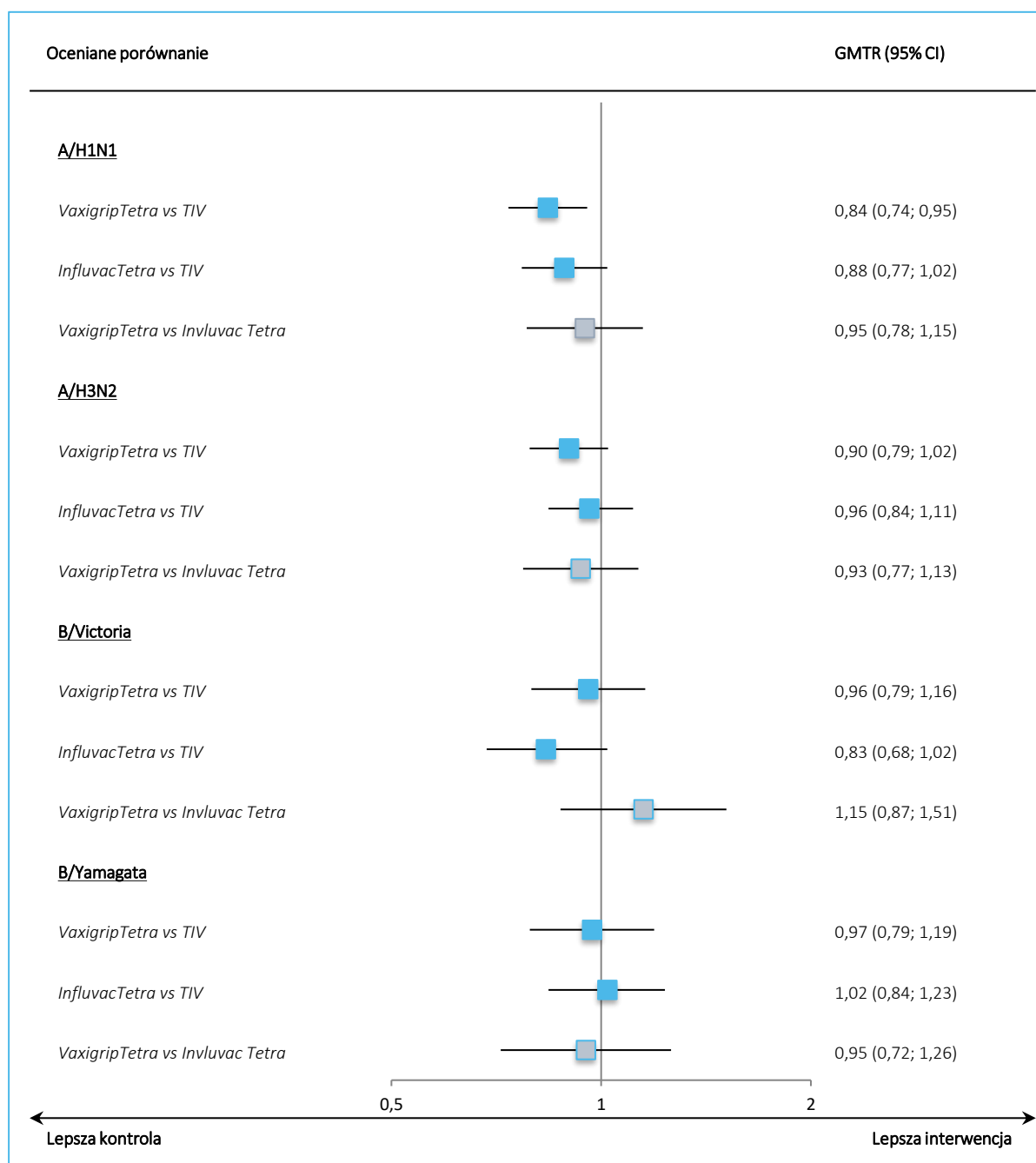
Porównanie	QIV, GMT (95% CI)	TIV, GMT (95% CI)	QIV/TIV GMTR (95% CI)*
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra</u> (porównanie pośrednie)	-	-	<u>1,15 (0,87; 1,51)</u>
B/Yamagata			
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	1170,00 (1076,00; 1273,00) N = 863	1206,00 (1000,00; 1455,00) N = 169	0,97 (0,79; 1,19), p = 0,7725
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Vesikari 2020</i>)	277,6 (bd.) N = 388	270,7 (bd.) N = 381	1,02 (0,84; 1,23)
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra</u> (porównanie pośrednie)	-	-	<u>0,95 (0,72; 1,26)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach poszczególnych porównań, zarówno szczepionka VaxigripTetra, jak również szczepionka InfluvacTetra była nie mniej efektywna niż szczepienie trójwartentne, zarówno dla obydwu ocenianych antygenów wirusa typu A (H1N1 oraz H3N2), jak i antygenów wirusa typu B z linii Victoria oraz Yamagata. Podobnie, porównanie pośrednie wskazywało, że szczepionka VaxigripTetra jest nie mniej skuteczna w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej przeciw określonym antygenom, niż szczepionka InfluvacTetra – dla antygeny A/H1N1 uzyskane w porównaniu pośrednim GMTR wyniosło 0,95 (95% CI: 0,78; 1,15), natomiast dla antygeny A/H3N2 – 0,93 (95% CI: 0,77; 1,13). W przypadku oceny immunogenności względem antygeny wirusa B z linii Victoria GMTR wyniosło 1,15 (95% CI: 0,87; 1,51), co również wskazywało na podobną efektywność obu szczepionek, choć liczbowo miano przeciwciał było wyższe po podaniu szczepionki VaxigripTetra. W ramach oceny immunogenności względem antygenów wirusa B z linii Yamagata po stronie preparatu VaxigripTetra wykorzystano dane tylko z jednego badania, *Pepin 2016* – w tym porównaniu również odnotowano nie mniejszą skuteczność preparatu VaxigripTetra w porównaniu do preparatu InfluvacTetra: GMTR = 0,95 (95% CI: 0,72; 1,26). Nie stwierdzono, by wyniki porównania pośredniego VaxigripTetra z InfluvacTetra były istotne statystycznie dla któregośkolwiek z rozpatrywanych antygenów.

Uzyskane wyniki porównania pośredniego przedstawiono dodatkowo zbiorczo na wykresie poniżej.

Wykres 5. Wyniki porównania pośredniego dla średniej geometrycznej miana przeciwciał (ocena *non-inferiority*), VaxigripTetra vs InlfluvacTetra.



9.6 Bezpieczeństwo

9.6.1 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

Informacje o ciężkich (*serious*) zdarzeniach niepożądanych (SAEs) w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej – przedstawiono w niej informacje o ryzyku

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

pojawienia się SAEs w okresie do jednego miesiąca od szczepienia (okres immunizacji). Z uwagi na błąd edytorski w tabeli z wynikami oceny bezpieczeństwa w badaniu *Pepin 2016* (powtórzona nazwa SAEs z różnymi wartościami liczbowymi), w obliczeniach poniżej uwzględniono dwa warianty analizy – w pierwszym (podstawowym) wykorzystano dane z bardziej prawdopodobnego wariantu przedstawionego w publikacji *Pepin 2016* (mniejsza liczba osób z SAEs i odsetek zbliżony do tego obserwowanego w pozostałych badaniach), natomiast w drugiej – alternatywnego wariantu, w którym raportowano większą liczbę SAEs.

Tabela 46. Wyniki porównania pośredniego dla ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), VaxigripTetra vs InfluvacTetra.

Porównanie	n/N (%*)	n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
SAEs				
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i>)	1/329 (0,30%)	0/55 (0,00%)	0,51 (0,02; 12,34), p = 0,6781	0,00 (-0,02; 0,03), p = 0,8166
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	4/884 (0,45%)	1/354 (0,28%)	1,60 (0,18; 14,28), p = 0,6730	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,6380
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza model fixed, p = 0,5577)	5/1213 (0,41%)	1/409 (0,24%)	1,19 (0,20; 6,98), p = 0,8451	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,6051
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Vesikari 2020</i>)	2/402 (0,50%)	4/798 (0,50%)	0,99 (0,18; 5,40), p = 0,9931	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9931
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>1,20 (0,10; 13,89)</u>	<u>0,00 (-0,01; 0,01)</u>
SAEs, alternatywne dane z badania <i>Pepin 2016</i>				
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	10/884 (1,13%)	3/354 (0,85%)	1,33 (0,37; 4,82), p = 0,6594	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,6381
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza model fixed, p = 0,5814)	11/1213 (0,91%)	3/409 (0,73%)	1,20 (0,37; 3,91), p = 0,7651	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,6017
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>1,21 (0,15; 9,51)</u>	<u>0,00 (-0,01; 0,02)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

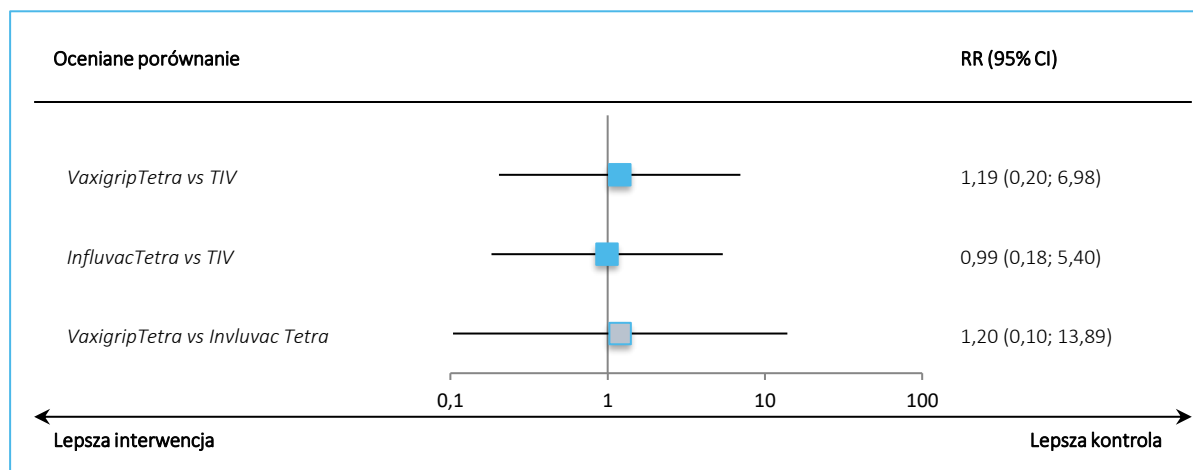
Ogółem, w uwzględnionych badaniach ciężkie AEs występowały bardzo rzadko (w większości przypadków > 1%) i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia po zastosowaniu szczepionki czterowalentnej w porównaniu do szczepionek trójwalentnych. Ponadto, w obu wariantach obliczeń nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy szczepionką VaxigripTetra a szczepionką InfluvacTetra w ryzyku pojawienia się SAEs, a wyniki porównania pośredniego były bardzo zbliżone, niezależnie od danych wykorzystanych po stronie badania *Pepin 2016*: RR = 1,20 (95% CI: 0,10; 13,89) w wariantcie podstawowym oraz RR = 1,21 (95% CI: 0,15; 9,51) w wariantcie z wykorzystaniem alternatywnych danych.

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Dodatkowo, wyniki wariantu uznanego za podstawowy (z wykorzystaniem mniejszej liczby zdarzeń AEs w badaniu *Pepin 2016*) podsumowano wizualnie na wykresie poniżej.

Wykres 6. Wyniki porównania pośredniego dla ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), VaxigripTetra vs InfluvacTetra.



9.6.2 Reakcje miejscowe do 7 dni po szczepieniu

W tabeli poniżej podsumowano dane o ryzyku pojawienia się miejscowych reakcji na szczepienie, odnotowanych w ciągu 7 dni od podania szczepionki. Rozpatrywano ryzyko pojawienia się bólu w miejscu podania szczepionki, zaczerwienienia, opuchlizny, stwardnienia oraz ryzyko wystąpienia siniaków. W przypadku badań *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Vesikari 2020*, informacje odnośnie odsetka pacjentów z poszczególnymi AEs odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji, liczby osób z poszczególnym zdarzeniem zostały obliczone na podstawie tego odsetka.

Tabela 47. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia reakcji miejscowych w ciągu 7 dni od szczepienia, VaxigripTetra vs InfluvacTetra.

Porównanie	n/N (%*)	n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból w miejscu podania				
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i>)	178/329 (54,10%)	30/55 (54,55%)	0,99 (0,76; 1,29), p = 0,9513	0,00 (-0,15; 0,14), p = 0,9514
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	498/882 (56,46%)	196/354 (55,37%)	1,02 (0,91; 1,14), p = 0,7271	0,01 (-0,05; 0,07), p = 0,7260
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza model fixed, p = 0,8478)	676/1211 (55,82%)	226/409 (55,26%)	1,02 (0,92; 1,12), p = 0,7669	0,01 (-0,05; 0,06), p = 0,7662
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Vesikari 2020</i>)	238/402 (59,20%)	421/798 (52,76%)	1,12 (1,01; 1,25), p = 0,0304	0,06 (0,01; 0,12), p = 0,0329 NNH = 16 (9; 191)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Porównanie	n/N (%*)	n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>0,90 (0,78; 1,05)</u>	<u>-0,06 (-0,14; 0,03)</u>
Zaczerwienie				
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i>)	37/329 (11,25%)	3/55 (5,45%)	2,06 (0,66; 6,46), p =0,2141	0,06 (-0,01; 0,13), p =0,1002
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	180/882 (20,41%)	79/354 (22,32%)	0,91 (0,72; 1,16), p =0,4541	-0,02 (-0,07; 0,03), p =0,4623
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza model fixed, p =0,1680)	217/1211 (17,92%)	82/409 (20,05%)	0,96 (0,77; 1,21), p =0,7580	-0,01 (-0,05; 0,04), p =0,7572
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Vesikari 2020</i>)	78/402 (19,40%)	133/798 (16,67%)	1,16 (0,90; 1,50), p =0,2380	0,03 (-0,02; 0,07), p =0,2488
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>0,83 (0,59; 1,17)</u>	<u>-0,03 (-0,10; 0,03)</u>
Opuchlizna				
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i>)	43/329 (13,07%)	4/55 (7,27%)	1,80 (0,67; 4,81), p =0,2430	0,06 (-0,02; 0,14), p =0,1436
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	181/882 (20,52%)	71/354 (20,06%)	1,02 (0,80; 1,31), p =0,8546	0,00 (-0,04; 0,05), p =0,8539
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza model fixed, p =0,2737)	224/1211 (18,50%)	75/409 (18,34%)	1,07 (0,84; 1,36), p =0,5665	0,01 (-0,03; 0,06), p =0,5568
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Vesikari 2020</i>)	54/402 (13,43%)	85/798 (10,65%)	1,26 (0,92; 1,74), p =0,1545	0,03 (-0,01; 0,07), p =0,1688
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>0,85 (0,57; 1,27)</u>	<u>-0,01 (-0,07; 0,04)</u>
Stwardnienie				
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i>)	28/329 (8,51%)	4/55 (7,27%)	1,17 (0,43; 3,21), p =0,7599	0,01 (-0,06; 0,09), p =0,7462
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	145/882 (16,44%)	50/354 (14,12%)	1,16 (0,86; 1,57), p =0,3162	0,02 (-0,02; 0,07), p =0,2996
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza model fixed, p =0,9920)	173/1211 (14,29%)	54/409 (13,20%)	1,16 (0,88; 1,55), p =0,2948	0,02 (-0,02; 0,06), p =0,2772
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Vesikari 2020</i>)	46/402 (11,44%)	81/798 (10,15%)	1,13 (0,80; 1,59), p =0,4914	0,01 (-0,02; 0,05), p =0,4995
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>1,03 (0,66; 1,61)</u>	<u>0,01 (-0,05; 0,06)</u>
Zasinienie				
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i>)	7/329 (2,13%)	1/55 (1,82%)	1,17 (0,15; 9,33), p =0,8820	0,00 (-0,04; 0,04), p =0,8751
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	51/882 (5,78%)	22/354 (6,21%)	0,93 (0,57; 1,51), p =0,7705	0,00 (-0,03; 0,03), p =0,7738
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza model fixed, p =0,8329)	58/1211 (4,79%)	23/409 (5,62%)	0,94 (0,59; 1,51), p =0,8068	0,00 (-0,03; 0,02), p =0,8089

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

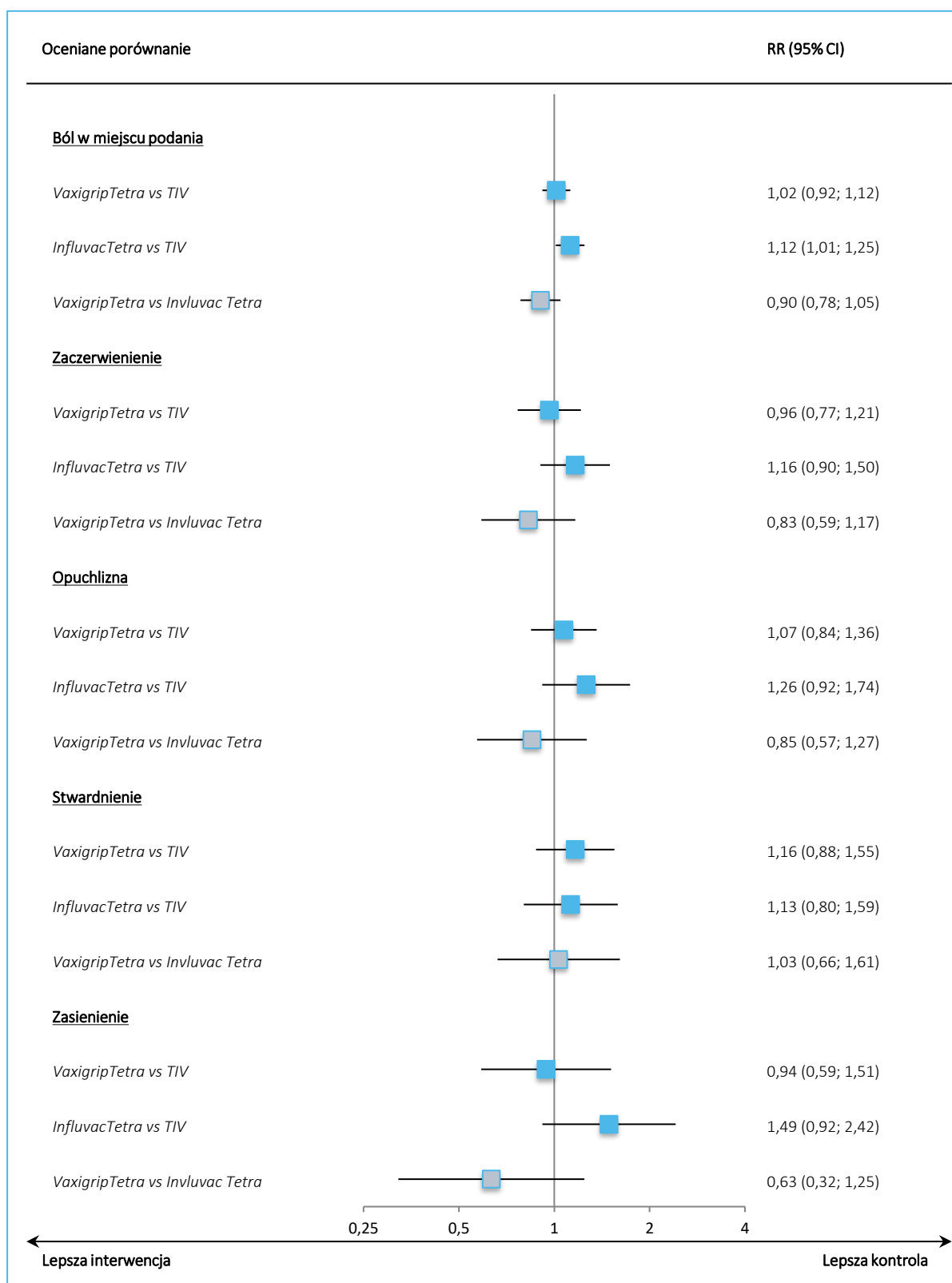
Porównanie	n/N (%*)	n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Vesikari 2020</i>)	27/402 (6,72%)	36/798 (4,51%)	1,49 (0,92; 2,42), p =0,1073	0,02 (-0,01; 0,05), p =0,1279
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>0,63 (0,32; 1,25)</u>	<u>-0,03 (-0,06; 0,01)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano by szczepionka VaxigripTetra istotnie zwiększała ryzyko wystąpienia którejkolwiek z rozpatrywanych reakcji miejscowych w stosunku do szczepionki trójwalentnej, co wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa obu typów szczepionek. W przypadku preparatu InfluvacTetra odnotowano istotne zwiększenie ryzyka bólu po podaniu, w porównaniu do szczepionki trójwalentnej. Porównanie pośrednie obu szczepionek czterowalentnych wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa obu produktów, przy czym ryzyko wystąpienia miejscowych reakcji poszczepiennych było liczbowo nieco niższe u dzieci otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra.

Wyniki przeprowadzonych analiz podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 7. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia reakcji miejscowych w ciągu 7 dni od szczepienia, VaxigripTetra vs InlfluvacTetra.



VaxigripTetra®

czterowalenta inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

9.6.3 Reakcje ogólnoustrojowe do 7 dni po szczepieniu

Informacje o ogólnoustrojowych reakcjach na szczepienie, pojawiających się w okresie do 7 dni po szczepieniu podsumowano w tabeli poniżej – przedstawiono ryzyko pojawienia się takich zdarzeń jak gorączka, ból głowy, złe samopoczucie (ang. *malaise*), ból mięśni oraz dreszcze. W przypadku badań *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Vesikari 2020*, informacje odnośnie odsetka pacjentów z poszczególnymi AEs odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji, liczby osób z poszczególnym zdarzeniem zostały obliczone na podstawie tego odsetka.

Tabela 48. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych w ciągu 7 dni od szczepienia, VaxigripTetra vs InfluvacTetra.

Porównanie	n/N (%*)	n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Gorączka				
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i>)	10/329 (3,04%)	5/55 (9,09%)	0,33 (0,12; 0,94), p = 0,0380	-0,06 (-0,14; 0,02), p = 0,1294
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	74/879 (8,42%)	23/353 (6,52%)	1,29 (0,82; 2,03), p = 0,2658	0,02 (-0,01; 0,05), p = 0,2381
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza model random, p = 0,0183)	84/1208 (6,95%)	28/408 (6,86%)	0,71 (0,19; 2,68), p = 0,6172	-0,01 (-0,09; 0,06), p = 0,7503
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Vesikari 2020</i>)	17/402 (4,23%)	21/798 (2,63%)	1,61 (0,86; 3,01), p = 0,1388	0,02 (-0,01; 0,04), p = 0,1658
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>0,44 (0,10; 1,92)</u>	<u>-0,03 (-0,11; 0,05)</u>
Ból głowy				
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i>)	99/329 (30,09%)	13/55 (23,64%)	1,27 (0,77; 2,10), p = 0,3466	0,06 (-0,06; 0,19), p = 0,3026
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	227/882 (25,74%)	68/354 (19,21%)	1,34 (1,05; 1,71), p = 0,0175	0,07 (0,02; 0,12), p = 0,0108 NNH = 16 (9; 67)
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza model fixed, p = 0,8575)	326/1211 (26,92%)	81/409 (19,80%)	1,33 (1,07; 1,65), p = 0,0107	0,07 (0,02; 0,11), p = 0,0060 NNH = 16 (9; 54)
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Vesikari 2020</i>)	97/402 (24,13%)	168/798 (21,05%)	1,15 (0,92; 1,43), p = 0,2228	0,03 (-0,02; 0,08), p = 0,2324
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>1,16 (0,85; 1,58)</u>	<u>0,03 (-0,03; 0,10)</u>
Złe samopoczucie (ang. <i>malaise</i>)				
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i>)	73/329 (22,19%)	9/55 (16,36%)	1,36 (0,72; 2,55), p = 0,3441	0,06 (-0,05; 0,17), p = 0,2886
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Pepin 2016</i>)	271/882 (30,73%)	100/354 (28,25%)	1,09 (0,90; 1,32), p = 0,3942	0,02 (-0,03; 0,08), p = 0,3853

Porównanie	n/N (%*)	n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza model fixed, p = 0,5112)	344/1211 (28,41%)	109/409 (26,65%)	1,11 (0,93; 1,34), p = 0,2541	0,03 (-0,02; 0,08), p = 0,2397
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie Vesikari 2020)	61/402 (15,17%)	99/798 (12,41%)	1,22 (0,91; 1,64), p = 0,1818	0,03 (-0,01; 0,07), p = 0,1951
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>0,91 (0,64; 1,29)</u>	<u>0,00 (-0,06; 0,07)</u>
Ból mięśni				
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie Cadorna-Carlos 2015)	81/329 (24,62%)	7/55 (12,73%)	1,93 (0,94; 3,96), p = 0,0715	0,12 (0,02; 0,22), p = 0,0193 NNH = 9 (5; 52)
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie Pepin 2016)	251/882 (28,46%)	95/354 (26,84%)	1,06 (0,87; 1,30), p = 0,5678	0,02 (-0,04; 0,07), p = 0,5628
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza model fixed, p = 0,1106)	332/1211 (27,42%)	102/409 (24,94%)	1,13 (0,93; 1,37), p = 0,2135	0,03 (-0,02; 0,08), p = 0,1943
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie Vesikari 2020)	60/402 (14,93%)	124/798 (15,54%)	0,96 (0,72; 1,28), p = 0,7810	-0,01 (-0,05; 0,04), p = 0,7795
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>1,18 (0,83; 1,66)</u>	<u>0,04 (-0,03; 0,10)</u>
Dreszcze				
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie Cadorna-Carlos 2015)	14/329 (4,26%)	0/55 (0,00%)	4,92 (0,30; 81,33), p = 0,2655	0,04 (0,01; 0,08), p = 0,0118
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie Pepin 2016)	99/882 (11,22%)	32/354 (9,04%)	1,24 (0,85; 1,81), p = 0,2629	0,02 (-0,01; 0,06), p = 0,2396
VaxigripTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, metaanaliza model fixed, p = 0,3346)	113/1211 (9,33%)	32/409 (7,82%)	1,31 (0,90; 1,91), p = 0,1599	0,03 (-0,01; 0,06), p = 0,1141
InfluvacTetra vs TIV (porównanie bezpośrednie, badanie Vesikari 2020)	18/402 (4,48%)	29/798 (3,63%)	1,23 (0,69; 2,19), p = 0,4774	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,4914
<u>VaxigripTetra vs InfluvacTetra (porównanie pośrednie)</u>	-	-	<u>1,06 (0,53; 2,11)</u>	<u>0,02 (-0,02; 0,06)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, szczepionki czterowalentne charakteryzowały się podobnym profilem bezpieczeństwa co szczepionki trójwalentne. W przypadku szczepionki VaxigripTetra, obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia gorączki w wyniku oceny ryzyka względnego ($p = 0,0380$), ale efekt ten nie znalazł potwierdzenia w wyniku parametru bezwzględnego – różnicy ryzyka ($p = 0,1294$). Z kolei, istotnie częściej (w porównaniu ze szczepionką trójwalentną) obserwowano ból głowy po podaniu szczepionki VaxigripTetra, co potwierdziła metaanaliza danych: RR = 1,33 (95% CI: 1,07; 1,65), $p = 0,0107$, NNH = 16 (95% CI: 9; 54). W badaniu Cadorna-Carlos 2015 odnotowano istotne zwiększenie ryzyka pojawienia się bólu mięśni po podaniu szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do szczepionki trójwalentnej, ale obserwacje te nie znalazły potwierdzenia w wyniku przeprowadzonej metaanalizy. W ramach porównania

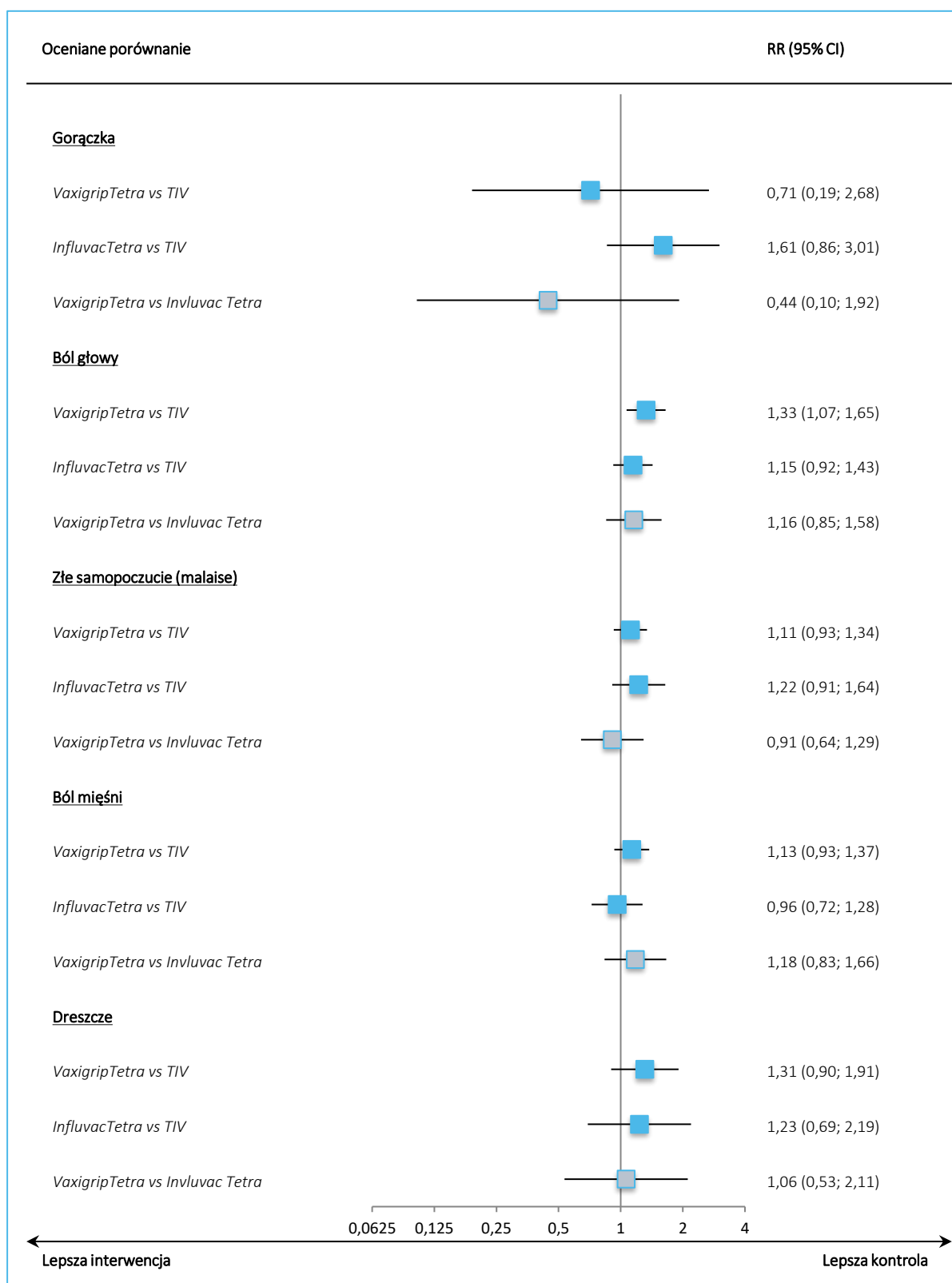
VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

pośredniego szczepionek VaxigripTetra oraz InluvacTetra nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku pojawienia się ogólnoustrojowych reakcji w ciągu tygodnia po szczepieniu, co sugeruje podobny profil bezpieczeństwa obu szczepionek czterowalentnych.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 8. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych w ciągu 7 dni od szczepienia, VaxigripTetra vs InlfluvacTetra.



VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe podsumowanie opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego VaxigripTetra z dnia 8 sierpnia 2020 r. (*ChPL VaxigripTetra 2020*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra było oceniane w sześciu badaniach klinicznych z udziałem 3040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, 1392 osób starszych powyżej 60. roku życia i 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, którzy otrzymali jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, oraz 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra i 1614 dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki (0,5 ml) szczepionki VaxigripTetra.

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

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po podaniu szczepionki we wszystkich populacjach łącznie z całą grupą dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia był ból w miejscu wstrzyknięcia (pomiędzy 52,8% i 56,5% u dzieci w wieku od 3 do 17 lat i u dorosłych, 26,8% u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia oraz 25,8% u osób starszych). W podgrupie dzieci w wieku poniżej 24. miesięcy, najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była drażliwość (32,3%).

W podgrupie dzieci w wieku od 24. miesięcy do ukończenia 35. miesiąca najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było złe samopoczucie (26,8%).

Pozostałymi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były:

- u osób dorosłych: ból głowy (27,8%), ból mięśni (23%) i złe samopoczucie (19,2%),
- u osób starszych: ból głowy (15,6%) i ból mięśni (13,9%),
- u dzieci w wieku od 9 do 17 lat: ból mięśni (29,1%), ból głowy (24,7%), złe samopoczucie (20,3%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (10,7%),

- u dzieci w wieku od 3 do 8 lat: złe samopoczucie (30,7%), ból mięśni (28,5%), ból głowy (25,7%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (20,5%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (20,4%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (16,4%), dreszcze (11,2%),
- u wszystkich dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia: gorączka (20,4%) i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (17,2%),
- u dzieci w wieku poniżej 24. miesiący: utrata apetytu (28,9%), nietypowy płacz (27,1%), wymioty (16,1%) i senność (13,9%),
- u dzieci w wieku od 24. miesiący do ukończenia 35. miesiąca: ból głowy (11,9%) i ból mięśni (11,6%).

Ogólnie, działania niepożądane występowały zazwyczaj rzadziej u osób starszych niż u osób dorosłych i dzieci.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe dane podsumowują częstość występowania działań niepożądanych, które odnotowano po podaniu szczepionki VaxigripTetra podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu na całym świecie.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): po wprowadzeniu do obrotu szczepionki VaxigripTetra działania niepożądane były zgłaszane na podstawie zgłoszeń spontanicznych. Ponieważ te reakcje są zgłaszane dobrowolnie i dotyczą populacji o niesprecyzowanej wielkości, nie jest możliwe wiarygodne określenie ich częstości występowania.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Dorośli i osoby starsze

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na:

- danych pochodzących od 3040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat oraz 1392 osób starszych powyżej 60. roku życia,
- danych zebranych na całym świecie po wprowadzeniu do obrotu szczepionki.

Tabela 49. Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dorosłych i osób starszych.

Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
powiększenie węzłów chłonnych ¹	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
nadwrażliwość ¹ , reakcje alergiczne, takie jak: obrzęk naczynioruchowy ¹ , alergiczne zapalenie skóry ¹ , uogólniony świąd ¹ , pokrzywka ¹ , świąd ² , rumień	rzadko
reakcje anafilaktyczne	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
ból głowy	bardzo często
zawroty głowy ³	niezbyt często
parestezje, senność	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
uderzenia gorąca ⁴	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
duszność ¹	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
biegunka, nudności ⁵	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogólne	
nadmierna potliwość	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
ból mięśni	bardzo często
ból stawów ¹	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
złe samopoczucie ⁶ ból w miejscu wstrzyknięcia	bardzo często
dreszcze, gorączka ²	często

Działania niepożądane	Częstość
rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	
zmęczenie	
zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ocieplenie w miejscu wstrzyknięcia	niezbyt często
osłabienie, objawy grypopodobne	
dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia ¹	rzadko

1 u osób dorosłych;

2 niezbyt często u osób starszych;

3 rzadko u osób dorosłych;

4 u osób starszych;

5 rzadko u osób starszych;

6 często u osób starszych.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na:

- danych pochodzących od 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, które otrzymały jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, i od 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra
- danych zebranych na całym świecie po wprowadzeniu do obrotu szczepionki.

Tabela 50. Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dzieci i młodzieży.

Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
trombocytopenia ¹	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne	nieznana
Zaburzenia psychiczne	
marudzenie ² , niepokój ²	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	
ból głowy	bardzo często
zawroty głowy ²	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
biegunka, wymioty ² , ból w nadbrzuszu ²	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
ból mięśni	bardzo często

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Działania niepożądane	Częstość
ból stawów ²	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
złe samopoczucie, dreszcze ³ ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia ³ , stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia ³	bardzo często
gorączka zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	często
Zmęczenie ² ocieplenie w miejscu wstrzyknięcia ² , świąd w miejscu wstrzyknięcia ⁴	niezbyt często

1 zgłoszone u jednego dziecka w wieku 3 lat;

2 zgłoszone u dzieci w wieku od 3 do 8 lat;

3 często u dzieci w wieku od 9 do 17 lat;

4 zgłoszone u dzieci w wieku od 9 do 17 lat.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na:

- danych pochodzących od 1614 dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki szczepionki VaxigripTetra
- danych zebranych na całym świecie po wprowadzeniu do obrotu szczepionki.

Tabela 51 Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dzieci.

Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	
nadwrażliwość	niezbyt często
reakcje alergiczne takie jak: uogólniony świąd, wysypka grudkowata	rzadko
reakcje anafilaktyczne	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
ból głowy ¹	bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	
wymioty ²	bardzo często
biegunka	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
ból mięśni ³	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
drażliwość ⁴ , utrata apetytu ⁴ , nietypowy płacz ⁵ , złe samopoczucie ³ , gorączka, senność ⁵	bardzo często
ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia	
dreszcze ¹	często

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Działania niepożądane	Częstość
stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	
choroba grypopodobna	
wysypka w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia	rzadko
1 zgłoszone u dzieci w wieku od 24 miesięcy;	
2 niezbyt często u dzieci w wieku od 24. miesięcy;	
3 rzadko u dzieci w wieku poniżej 24. miesięcy;	
4 rzadko u dzieci w wieku od 24. miesięcy;	
5 zgłoszone u dzieci w wieku poniżej 24. miesięcy.	

U dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do 8 lat profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra był podobny po pierwszym i po drugim wstrzyknięciu, ze zmniejszającą się tendencją występowania działań niepożądanych po drugim wstrzyknięciu w porównaniu do pierwszego wstrzyknięcia, u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia.

Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane zgłoszono po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Vaxigrip. Związek ze szczepionką VaxigripTetra nie został określony.

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: przejściowa trombocytopenia[^], limfadenopatia[^]
- Zaburzenia układu nerwowego: parestezja[^], zespół Guillain-Barré (GBS), zapalenie nerwu, nerwobóle, drgawki, zapalenie mózgu i rdzenia
- Zaburzenia naczyniowe: zapalenie naczyń, takie jak płamica Schönleina-Henocha, w niektórych przypadkach z przejściowym zaburzeniem czynności nerek

[^] te działania niepożądane zgłoszono podczas badań klinicznych tylko w niektórych grupach wiekowych.

Inne szczególne populacje

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

Kobiety w ciąży

W badaniach klinicznych, przeprowadzonych z zastosowaniem szczepionki Vaxigrip u kobiet w ciąży w Republice Południowej Afryki oraz w Mali, częstość występowania miejscowych i ogólnych reakcji zgłaszanych w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki była zgodna z częstościami obserwowanymi u osób dorosłych podczas badań klinicznych, w których podawano szczepionkę Vaxigrip. W badaniu przeprowadzonym w Republice Południowej Afryki reakcje miejscowe występowały częściej w grupie otrzymującej szczepionkę Vaxigrip niż w grupie otrzymującej placebo zarówno u osób HIV-negatywnych, jak i u osób HIV-pozytywnych. W obu przypadkach nie odnotowano żadnych innych znaczących różnic w występowaniu działań niepożądanych między grupami otrzymującymi Vaxigrip i placebo.

W jednym badaniu klinicznym przeprowadzonym z zastosowaniem szczepionki VaxigripTetra u kobiet w ciąży w Finlandii, częstość występowania miejscowych i ogólnych reakcji zgłaszanych w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki VaxigripTetra była zgodna z częstościami obserwowanymi u dorosłych kobiet niebędących w ciąży podczas badań klinicznych, w których podawano szczepionkę VaxigripTetra, chociaż wyższa dla niektórych działań niepożądanych (ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, dreszcze, ból głowy, ból mięśni).

11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* oraz bazy FAERS prowadzonej przez FDA.

Na stronach internetowych *Food and Drug Administration* (FDA) oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (FDA 2021, URPL 2021).

Na portalu *European Medicines Agency* (EMA) oraz w bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) również nie odnaleziono informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania szczepionki VaxigripTetra (EMA 2021, PRAC 2021).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, także nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji (EudraVigilance 2021).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 31 grudnia 2020 r.) odnotowano łącznie 35 osób, u których stwierdzono pojawienie się zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania szczepionki VaxigripTetra, w tym 35 (100%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych oraz 0 (0%) zgonów. Wśród najczęściej odnotowywanych AEs raportowano (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 16; 45,7%), zaburzenia układu nerwowego (n = 15; 42,9%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 11; 31,4%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 7; 20,0%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 7; 20,0%) (FDA 2021a).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre nie odnaleziono danych dotyczących oceny bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra (*WHO-UMC 2021*).

Ocenę bezpieczeństwa przedstawioną powyżej wykonano z datą odcięcia danych 17 marca 2021 r.

12 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających VaxigripTetra, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „VaxigripTetra”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 17.03.2021 r. i otrzymano 5 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 6 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Do analizy włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 1 badanie spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Badania w toku oceniające VaxigripTetra.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03765437 EudraCT: 2019-002218-38	Safety of a Quadrivalent Influenza Vaccine (VaxigripTetra) in Subjects Aged 6 Months and Older in Vietnam	Metodyka: badanie kliniczne bez grupy kontrolnej i zaślepienia 3 fazy Cel: ocena bezpieczeństwa szczepionki na grypę QIV (VaxigripTetra) u dzieci w wieku od 6 miesięcy do <18 lat w Wietnamie	Rozpoczęcie: 15 stycznia 2019 Zakończenie: 17 marca 2019 Liczba uczestników: 230 Sponsor: Sanofi Pasteur. Status: badanie zakończone, wyniki opublikowano on-line na stronie <i>clinicaltrialsregister.eu</i> , nie podano informacji o publikacji pełnotekstowej

Badanie NCT03765437; EudraCT: 2019-002218-38 zostało zakończone, ale nie podano informacji o publikacji pełnotekstowej – wyniki opublikowano *on-line*, na stronie *clinicaltrialsregister.eu*. Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) – VaxigripTetra, u dzieci w wieku od 6 miesięcy do < 18 lat w jednym ośrodku w Wietnamie. Badanie trwało od 15 stycznia 2019 roku do 17 marca 2019 roku w Wietnamie. Wszystkim pacjentom podawano szczepionkę przeciw grypie QIV VaxigripTetra, jedną lub dwie dawki; nie wprowadzono żadnego zaślepienia stosowanej procedury. Badanie finansowane było przez Sanofi Pasteur. Włączono 230 uczestników – N = 44 dzieci w wieku 28 dni do 23 miesięcy, N = 134 dzieci w wieku 2-11 lat, N = 4 dzieci w wieku 12-

17 lat i N = 48 dorosłych. Średnia wieku włączonej populacji wyniosła 13,9 lat (SD: 20,6). Około połowa uczestników była płci męskiej, n = 114 (49,6%).

Głównym punktem końcowym była ocena występowania natychmiastowych reakcji poszczepiennych, czyli takich które wystąpiły w czasie do 30 minut po podaniu szczepionki. Ocena w populacji osób podanych szczepieniu, N = 228. Nie raportowano żadnych zdarzeń w tej kategorii.

W tabeli poniżej przedstawiono analizę bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra u dzieci w wieku 6 miesięcy do 17 lat na podstawie danych opublikowanych na stronie *clinicaltrialsregister.eu*.

Tabela 53. AEs odnotowane po szczepieniu szczepionką VaxigripTetra: natychmiastowe reakcje poszczepienne, oczekiwane zdarzenia niepożądane, nieoczekiwane zdarzenia niepożądane, ciężkie AEs i nie-ciężkie AEs.

ADRs	Dzieci w wieku 6-23 miesięcy N = 44	Dzieci w wieku 24-35 miesięcy N = 34	Dzieci w wieku 6-35 miesięcy N = 78	Dzieci w wieku 3-8 lat N = 80	Dzieci w wieku 9-17 lat N = 22
Natychmiastowe reakcje poszczepienne	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Spodziewane zdarzenia niepożądane	20 (45,45%*)	11 (32,35%*)	31 (39,74%*)	32 (40,00%*)	2 (9,09%*)
Reakcje w miejscu iniekcji	17 (38,64%*)	8 (23,53%*)	25 (32,05%*)	31 (38,75%*)	2 (9,09%*)
Tkliwość / ból w miejscu iniekcji	16 (36,36%*)	6 (17,65%*)	22 (28,21%*)	26 (32,50%*)	2 (9,09%*)
Rumień w miejscu iniekcji	5 (11,36%*)	2 (5,88%*)	7 (8,97%*)	8 (10,00%*)	0 (0,00%)
Obrzęk w miejscu iniekcji	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	4 (5,00%*)	0 (0,00%)
Stwardnienie w miejscu iniekcji	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	5 (6,25%*)	0 (0,00%)
Wybroczyny w miejscu iniekcji	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (3,75%*)	0 (0,00%)
Reakcje ogólnoustrojowe	13 (29,55%*)	4 (11,76%*)	17 (21,79%*)	9 (11,25%*)	0 (0,00%)
Gorączka	6 (13,64%*)	1 (2,94%*)	7 (8,97%*)	4 (5,00%*)	0 (0,00%)
Ból głowy	no.	2 (5,88%*)	2 (2,56%*)	4 (5,00%*)	0 (0,00%)
Złe samopoczucie	no.	2 (5,88%*)	2 (2,56%*)	3 (3,75%*)	0 (0,00%)
Ból mięśni	no.	0 (0,00%)	0 (0,00%)	4 (5,00%*)	0 (0,00%)
Dreszcze	no.	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (1,25%*)	0 (0,00%)
Wymioty	2 (4,55%*)	no.	2 (2,56%*)	no.	no.
Nienormalny płacz	5 (11,36%*)	no.	5 (6,41%*)	no.	no.
Senność	2 (4,55%*)	no.	2 (2,56%*)	no.	no.
Utrata apetytu	6 (13,64%*)	no.	6 (7,69%*)	no.	no.

ADRs	Dzieci w wieku 6-23 miesięcy N = 44	Dzieci w wieku 24-35 miesięcy N = 34	Dzieci w wieku 6-35 miesięcy N = 78	Dzieci w wieku 3-8 lat N = 80	Dzieci w wieku 9-17 lat N = 22
Drażliwość	2 (4,55%*)	no.	2 (2,56%*)	no.	no.
Niespodziewane zdarzenia niepożądane	bd.	bd.	26 (3,33%*)	4 (5,00%*)	0 (0,00%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	bd.	bd.	0 (0,00%)	1 (1,25%)	0 (0,00%)
Nie-ciężkie (<i>non-serious</i>) AEs	25 (56,82%)	18 (52,94%)	43 (55,13%)	33 (41,25%)	2 (9,09%)
Zaburzenia układu nerwowego					
Ból głowy	0 (0,00%)	2 (5,88%)	2 (2,56%)	4 (5,00%)	0 (0,00%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Płacz	5 (11,36%)	0 (0,00%)	5 (6,41%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Rumień w miejscu iniekcji	5 (11,36%)	2 (5,88%)	7 (8,97%)	8 (10,00%)	0 (0,00%)
Stwardnienie w miejscu iniekcji	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	5 (6,25%)	0 (0,00%)
Ból w miejscu iniekcji	16 (36,36%)	6 (17,65%)	22 (28,21%)	26 (32,50%)	2 (9,09%)
Złe samopoczucie	0 (0,00%)	2 (5,88%)	2 (2,56%)	3 (3,75%)	0 (0,00%)
Gorączka	6 (13,64%)	1 (2,94%)	7 (8,97%)	4 (5,00%)	0 (0,00%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Zmniejszenie apetytu	6 (13,64%)	0 (0,00%)	6 (7,69%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Zakażenia i zarażenia					
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	6 (13,64%)	7 (20,59%)	13 (16,67%)	1 (1,25%)	0 (0,00%)
Zapalenie gardła	2 (4,55%)	4 (11,76%)	6 (7,69%)	1 (1,25%)	0 (0,00%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

no. – nie oceniono – brak możliwości oceny danej kategorii dla danej podgrupy.

13 Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie kliniczne z randomizacją *Pepin 2019* (*Pepin 2019* i *Pepin 2019a*), w którym oceniano immunogenność, skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra wobec braku szczepienia (placebo) w populacji dzieci w wieku 6-35 miesięcy. Dodatkowo zidentyfikowano 8 badań klinicznych oceniających immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra w ramach badań klinicznych oraz skuteczność i bezpieczeństwo w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Cadorna-Carlos 2015*, *Chabanon 2021*, *Gandhi-Banga 2019*, *Ojeda 2019*, *Lu 2016*, *Pepin 2016*, *Serradell 2020* i *Stuurman 2020*. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie ze szczepionką InfluvacTetra, włączono natomiast próbę *Vesikari 2020*, która oceniała immunogenność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (InfluvacTetra) w porównaniu do szczepionki trójwalentnej, które to badanie zostało wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Do analizy włączono również 1 zidentyfikowany przegląd systematyczny *Huang 2020*, w którym zaprezentowano metaanalizę danych ogółem dla czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do TIV w populacji dzieci i młodzieży, ale zamieszczono w nich także informacje dotyczące odpowiednio badań *Pepin 2016* i *Pepin 2019*, które zostały włączone do niniejszej analizy. Włączone przeglądy systematyczne wskazują, że QIV charakteryzuje się nie mniejszą immunogennością wobec TIV pod względem szczepu A i w odniesieniu do szczepu B znajdującego się w jej składzie (*non-inferiority*). Z kolei pod względem nieobecnego w TIV dodatkowego dla QIV szczepu B, wykazano istotnie większą immunogenność (*superiority*). Wykazano także, że prawdopodobieństwo pojawienia się bólu w miejscu iniekcji było istotnie większe dla czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie.

VaxigripTetra versus placebo – badanie z randomizacją i zaślepieniem

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie z randomizacją i zaślepieniem, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do placebo: *Pepin 2019* (opisane w publikacjach *Pepin 2019* i *Pepin 2019a*). W próbie dwoma równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były: skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez szczepy wirusa grypy

podobne do właściwych dla badanej szczepionki. W badaniu w grupie szczepionki VaxigripTetra uwzględniono 2721, a w grupie placebo 2715 pacjentów. W każdej z grup podawano dwa wstrzyknięcia domięśniowe lub głębokie podskórne 0,5 ml szczepionki lub soli fizjologicznej w odstępie 28 dni.

Skuteczność kliniczna

Biorąc pod uwagę **grypę potwierdzoną laboratoryjnie, którą spowodował dowolny wirus typu A lub B**, wykazano istotną skuteczność szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z placebo: VE (z ang. *vaccine efficacy*) = 50,98% (97% CI: 37,36; 61,86). Podobnie było w przypadku oceny drugiego głównego punktu końcowego, czyli **grypy potwierdzonej laboratoryjnie, spowodowanej przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki** – VE = 68,40% (97% CI: 47,07; 81,92).

W przypadku powyższych rodzajów grypy, ale **potwierdzonych badaniem RT-PCR** także obserwowano zmienną skuteczność na korzyść analizowanej szczepionki względem PBO – dla **grypy spowodowanej przez dowolnego wirusa typu A lub B** wyniosła ona 51,40% (95% CI: 39,20; 61,33), a dla **grypy wywołanej przez szczepy wirusa podobne do właściwych dla szczepionki** 68,40% (95% CI: 49,42; 80,91). Podobnie było w przypadku **oceny grypy potwierdzonej w hodowli wirusa**, odpowiednio 57,44% (95% CI: 45,36; 67,07) i 70,25 % (95% CI: 51,56; 82,40).

Szczepionka VaxigripTetra wykazywała zróżnicowaną skuteczność w zależności od szczepu wirusa. W przypadku **wirusów grypy typu A** skuteczność wynosiła 55,75% (95% CI: 40,35; 67,47), a wyższa była w przypadku **wirusa A(H1N1) niż A(H3N3)**: 74,98% (95% CI: 50,77; 88,35) vs 48,50% (95% CI: 27,59; 63,75). W przypadku **wirusów grypy typu B** skuteczność szczepionki była trochę niższa: 45,24% (95% CI: 23,88; 60,94) i została wykazana jedynie dla **typu B linii Yamagata** (skuteczność 58,70% [95% CI: 33,81; 74,90]). Różnice dla **typu B linii Victoria** były nieistotne statystycznie.

Dla **grypy, która została potwierdzona laboratoryjnie i spowodowana przez dowolny wirus grypy typu A lub B bądź wywołana przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki**, zmienną wyższość szczepionki czterowalentnej nad placebo wykazano w przypadku wyróżnionych podgrup wiekowych 12-23 miesięcy, 6-23 miesięcy i 24-35 miesięcy, a VE mieściło się w zakresie 46,91-80,54%. Tylko w najmniej licznej podgrupie wiekowej 6-11 miesięcy skuteczność dla obu rodzajów potwierdzenia grypy była spójna jak w pozostałych grupach, ale nieistotna i wynosiła odpowiednio 35,06% (95% CI: -3,23; 59,68) i 43,63% (95% CI: -87,30; 85,16).

Skuteczność szczepionki VaxigripTetra wykazano dla obu **formulacji szczepionki** oraz we **wszystkich ocenianych sezonach grypowych**. Wynosiła ona w poszczególnych sezonach grypowych od 41,20% (95% CI: 18,57; 57,85) do 59,59% (95% CI: 22,97; 79,92).

Analiza wrażliwości, w której skuteczność szczepionki oceniono u wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki, potwierdziła wyniki analizy głównej. Szczepionka VaxigripTetra była istotnie skuteczniejsza niż placebo zarówno w przypadku **dowolnego wirusa grypy typu A lub B** (VE = 52,03% [95% CI: 38,88; 65,26]), jak i **szczepów wirusa podobnych do właściwych dla szczepionki** (VE = 69,33% [95% CI: 49,79; 81,99]).

Szczepionka VaxigripTetra była istotnie skuteczniejsza niż placebo w **zapobieganiu zachorowaniom na grypę związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego** (RR = 31,28% [95% CI: 8,96;89,34]) oraz **zachorowaniom związanym z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych** (RR = 21,76% [95% CI: 6,46; 58,51]) (dotyczy grypy potwierdzonej laboratoryjnie).

Podobnie, ryzyko zachorowania było znamienne niższe w grupie QIV vs PBO **dla grypy potwierdzonej laboratoryjnie związanej z wizytą w szpitalu** (RR = 40,80% [95% CI: 29,62; 55,59]), **absenteizmem rodzica** (RR = 29,71 [95% CI: 11,66; 67,23]) oraz **zastosowaniem antybiotyków** (RR = 39,20% [95% CI: 26,89; 56,24]).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane występowały rzadko i w większości z podobną częstością w porównywanych grupach VaxigripTetra i PBO. Jedynie istotnie częściej odnotowano spodziewaną (*solicited*) reakcję występującą w ciągu 7 dni po szczepieniu ogółem, jak i taką reakcję stwierdzaną w miejscu iniekcji, odpowiednio RR = 1,11 (95% CI: 1,05; 1,17), NNH = 17 (95% CI: 11; 37), p = 0,0004 i RR = 1,25 (95% CI: 1,14; 1,37), NNH = 13 (95% CI: 9; 22), p < 0,0001. W grupie VaxigripTetra stwierdzono pojedyncze ciężkie (*serious*) zdarzenie niepożądane związane ze szczepieniem (łagodny napad padaczkowy związany z wysoką temperaturą ciała).

Rzeczywista praktyka kliniczna – skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono publikację *Stuurman 2020*, która przedstawiała wyniki projektu DRIVE, mającego na celu stworzenie sieci jednostek prywatno-publicznych,

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

umożliwiającej ocenę rocznej skuteczności konkretnych (*brand-specific*) szczepionek przeciw grypie. W publikacji odnaleziono odnośnik do strony internetowej www.drive-eu.org, na której przedstawiono szersze dane programu DRIVE, dotyczące sezonów grypowych 2017/2018, 2018/2019 i 2019/2020 (dla dwóch ostatnich odnaleziono informacje dotyczące produktu VaxigripTetra: *DRIVE 2018/2019* i *DRIVE 2019/2020*). W ramach projektu w każdym analizowanym sezonie grypowym wykonywano dwa rodzaje badań: kliniczno-kontrolne typu TND (*test-negative design*) prowadzone w ramach jednostek podstawowej opieki zdrowotnej lub w szpitalach, w których w ocenie VE uwzględniano szansę wystąpienia zaszczepienia u osób z potwierdzoną grypą w odniesieniu do osób bez potwierdzonej grypy oraz populacyjne badanie kohortowe w Finlandii, w którym w VE uwzględniano ryzyko wystąpienia grypy u osób zaszczepionych w porównaniu do osób niezaszczepionych, co było zgodne z oceną przeprowadzoną w badaniu *Pepin 2019*).

W ramach przeprowadzonych badań TND skuteczność szczepionki VaxigripTetra w populacji osób w wieku od 6 miesięcy do 17 lat dla oceny w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej i szpitalach w sezonie 2018/2019 oraz w szpitalach w sezonie 2019/2020 nie przekroczyła progu znamienności statystycznej – jednak badacze w publikacji *Stuurman 2020* (która odnosiła się do danych z sezonu 2018/2019 analizowanych w ramach projektu DRIVE) wskazali, że z powodu niewystarczającej liczby analizowanych przypadków nie można uzyskać miarodajnych wyników w ocenie pod względem poszczególnych grup wiekowych czy ze względu na rodzaj szczepionki. Natomiast dla sezonu 2019/2020 stwierdzono istotną skuteczność szczepionki VaxigripTetra w ocenie przeprowadzonej w ramach jednostek podstawowej opieki medycznej (tutaj liczba analizowanych osób i przypadków była większa) – VE względem jakiegokolwiek wirusa grypy wyniosła 61% (95% CI: 38%; 77%), względem wirusa grypy typu A 54% (95% CI: 20%; 75%), a względem wirusa grypy typu B 63% (95% CI: 28%; 84%).

W ramach fińskiego populacyjnego badania kohortowego VE szczepionki VaxigripTetra względem dowolnego wirusa grypy potwierdzonego laboratoryjnie oszacowano w sezonie 2018/2019 na 54% (95% CI: 43%, 62%) wśród dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat. Jeszcze wyższa była ona w sezonie 2019/2020 i wyniosła 70,6% (95% CI: 56,1%; 80,4%) względem jakiegokolwiek wirusa grypy, 70,6% (95% CI: 54,3%; 81,0%) względem wirusa grypy typu A i 64,4% (95% CI: 41,6%; 85,6%) względem wirusa grypy typu B. Rezultaty te potwierdzają obserwacje odnośnie skuteczności szczepionki z porównania QIV vs PBO z próby z randomizacją *Pepin 2019*.

Rzeczywista praktyka kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wykonano na podstawie trzech dużych badań obserwacyjnych przedstawiających wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa szczepionki na grypę: *Gandhi-Banga 2019*, *Serradell 2020* i *Chabanon 2021*. Rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. *Enhanced Passive Safety Surveillance*) jest wymagany przez EMA od 2014 roku dla każdego sezonu szczepienia przeciw grypie celem szybkiego wykrycia i oceny potencjalnych nowych zdarzeń niepożądanych przed szczytowym okresem szczepień. W badaniu *Gandhi-Banga 2019* przedstawiono ocenę rutynowego nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2017/2018 w Wielkiej Brytanii i Irlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Vaxigrip (TIV), śródskórnej trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Infanza 15 µg (TIV-ID) oraz nowozarejestrowanej czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra (QIV). Z kolei w badaniu *Serradell 2020* przedstawiono wyniki nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2018-2019 w Danii i Finlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Vaxigrip (TIV) i czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra (QIV). Natomiast w badaniu *Chabanon 2021* zaprezentowano wyniki nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2019/2020 w Finlandii dla czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra (QIV). Głównym celem badań była ocena częstości niepożądanych reakcji (ADRs, z ang. *Adverse Drug Reactions*) poszczepiennych występujących w ciągu 7 dni od podania szczepionki. Badania dotyczyły populacji otrzymującej szczepienie przeciw grypie, bez względu na wiek, jednak na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono tylko wyniki oceny bezpieczeństwa szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra podanej dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 18 lat.

Spośród ocenianej populacji przeważającą większość (około 98%) stanowiły osoby dorosłe (> 18 lat). Odsetek dzieci otrzymujących szczepionkę QIV był niewielki – karty bezpieczeństwa dotyczące populacji dzieci otrzymało 10 uczestników w badaniu *Gandhi-Banga 2019*, 22 w badaniu *Serradell 2020* i 17 w badaniu *Chabanon 2021*. Nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki populacji otrzymującej szczepionkę przeciwko grypie.

W raporcie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na sezon **2017/2018** (badanie *Gandhi-Banga 2019*) spośród 10 dzieci poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania.

W raporcie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na sezon **2018/2019** (badanie *Serradell 2020*) u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat i 10 dzieci w wieku 6-12 lat poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania. Natomiast wśród 5 dzieci w wieku 13-17 lat u jednego dziecka (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]) raportowano 2 zdarzenia ADRs (40,0% [95% CI: 5,3; 85,3]). Jedno zdarzenie uznano za AEs specjalnego zainteresowania (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]). W całym okresie obserwacji ADRs raportowano u 2 uczestników spośród 10 dzieci w wieku od 6-12 lat (tkliwość wskazująca na bóle mięśni w obu przypadkach), oraz u 1 uczestnika spośród 5 dzieci w wieku 13-17 lat (ból głowy, nieżyt nosa i przekrwienie błony śluzowej nosa); nie raportowano żadnych ADRs u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat.

W raporcie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na sezon **2019/2020** (badanie *Chabanon 2021*) spośród 17 dzieci poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania.

Autorzy badań podają, że wszystkie ADRs o znanym początku wystąpiły w okresie do 7 dni po szczepieniu QIV, zwykle tego samego dnia lub następnego dnia po podaniu szczepionki i wszystkie ADRs o znanym czasie trwania ustąpiły. Po szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ciężkich (*serious*) ADRs. W raportach bezpieczeństwa dla szczepionki QIV *Gandhi-Banga 2019* oraz *Serradell 2020* podano, że kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie różniły się od tych udokumentowanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Natomiast porównanie szczepionki QIV na sezon 2019/2020 z sezonem 2018/2019 w *Chabanon 2021* wskazało na podobny profil bezpieczeństwa.

Ocena immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra

W ramach oceny immunogenności uwzględniono ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*) mierzonej wyjściowo oraz po szczepieniu, a także stosunku wartości GMT po szczepieniu do wartości wyjściowej (GMTR, ang. *geometric mean titer ratio*). Oceniono również odsetek serokonwersji (SCR, ang. *seroconversion rate*), oraz odsetek pacjentów uzyskujących seroprotekcję (SPR, ang. *seroprotection rate*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, zidentyfikowano łącznie 5 badań, które prezentowały wyniki oceny immunogenności i bezpieczeństwa dla szczepionki VaxigripTetra: *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016*, *Ojeda 2019*, *Pepin 2016* i *Pepin 2019* (ocena bezpieczeństwa dotycząca ostatniego badania została zaprezentowana w rozdziale opisującym porównanie QIV z PBO z tej próby).

Większość włączonych badań stanowiły próby z randomizacją, jednak z uwagi na to, że ani szczepionki TIV, ani formuła produktu VaxigripTetra umożliwiające wielokrotne użycie pojemnika ze szczepionką nie były poszukiwanymi komparatorami w niniejszej analizie (TIV stanowią jedynie wspólny komparator, wykorzystany w porównaniu pośrednim z produktem InfluvacTetra), wspomniane badania z randomizacją opisano w niniejszym rozdziale w ramach oceny immunogenności i bezpieczeństwa jako próby jednoramienne, podobnie jak badanie *Lu 2016*, które wyjściowo było próbą kliniczną bez grupy kontrolnej.

Analizowane badania można podzielić na próby oceniające populację dzieci i młodzieży: *Lu 2016* (dzieci i młodzież w wieku 9-17 lat), *Ojeda 2019* (wyróżnione grupy: 6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat), *Pepin 2016* (dzieci w wieku 3-8 lat) i *Pepin 2019* (dzieci 6-35 miesięcy), oraz badanie oceniające zarówno populację dzieci (9-17 lat), jak i dorosłych (18-60 lat): *Cadorna-Carlos 2015*, z którego opisano jedynie osobne wyniki dotyczące dzieci i młodzieży. Uwzględnione badania były dużymi (od 100 do 887 pacjentów) próbami klinicznymi, prowadzonymi w wielu ośrodkach.

Średnia geometryczna miana przeciwciał

Szczepionka VaxigripTetra skutecznie zwiększała miano przeciwciał przeciwko określonym antygenom wirusa grypy, a wzrost miana przeciwciał wynosił od około 2 do prawie 33 razy w stosunku do wartości przed szczepieniem. W populacji dzieci obserwowano większą odpowiedź względem antygenów wirusa typu B – w trzech badaniach GMTR dla tego antygeny wynosiło około od 17 do 33.

W badaniu *Pepin 2019*, w trakcie oceny immunogenności szczepionki VaxigripTetra względem antygenów rekomendowanych w obu ocenianych sezonach grypy (2014/2015 oraz 2015/2016), obserwowano zwiększenie miana przeciwciał po szczepieniu pacjentów, a efekt był wyższy niż w pozostałych badaniach oceniających populacje pediatryczne – wartości GMTR wynosiły od około 33 do 275.

Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR)

Ogółem, odsetek osób uzyskujących SCR lub istotny wzrost miana przeciwciał HAI był wysoki w populacji dzieci w analizowanych badaniach i w znacznej większości ocen wynosił ponad 60%. Najniższe wartości odnotowano w badaniu *Lu 2016* dla obu antygenów typu A wirusa. Z kolei najwyższe wartości SCR lub istotnego miana przeciwciał HAI odnotowano w badaniu *Ojeda 2019*: 92,17% (95% CI: 74,07%; 99,00%) dla antygeny B/Victoria w populacji dzieci 3-8 lat oraz 91,87% (95% CI: 74,05%; 98,98%) dla antygeny

A/H1N1 (w tej samej grupie wiekowej). Zaznaczyć należy, że w próbach *Pepin 2016* oraz *Cadorna-Carlos 2015* odsetki pacjentów uzyskujących SCR lub istotny wzrost miana przeciwciał HAI względem antygenów wirusa typu B były również wysokie (SCR > 80%).

Ogółem, wartości serokonwersji obserwowane w badaniu *Pepin 2019* były wyższe niż te obserwowane w pozostałych badaniach prowadzonych w populacji pediatrycznej – w każdym przypadku odnotowano SCR > 88%.

Odsetek pacjentów uzyskujących seroprotekcję (SPR)

Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu VaxigripTetra był bardzo duży i wynosił około 99%-100%. W badaniu *Lu 2016* i *Pepin 2016* podano również wartości seroprotekcji przed szczepieniem – wynosiły one odpowiednio 85-97% i około 52% do 78%, a więc w drugiej próbie uległy zwiększeniu nawet średnio o ponad 30 punktów procentowych po zastosowaniu szczepionki.

Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA

Ocena istotności w populacji dzieci i młodzieży została wykonana dodatkowo i miała jedynie charakter orientacyjny, gdyż EMA oraz FDA nie definiują kryteriów istotności immunogenności w populacji dzieci i młodzieży. Przy wykorzystaniu kryteriów dla dorosłych, w większości przypadków stwierdzano istotną immunogenność po szczepieniu VaxigripTetra – wyjątek stanowiło badanie *Lu 2016*, gdzie nie odnotowano istotnego wyniku dla oceny SCR i GMTR według EMA oraz SCR według FDA względem antygeny A/H1N1 i A/H3N2, dla oceny SCR według obu organizacji dla antygeny B/Yamagata, a także dla oceny SCR według kryteriów FDA dla antygeny B/Victoria, jak i jedna analiza w badaniu *Ojeda 2019*, gdzie nie stwierdzono istotnego wyniku SCR według FDA względem antygeny A/H3N2 w podgrupie dzieci w wieku 9-17 lat.

Bezpieczeństwo

Ogółem zdarzenia niepożądane w ocenianych badaniach występowały często. Częstość przewidywanych (*solicited*) zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych badaniach od 59,3% do 82% w obrębie badanych grup. W badaniach podano ponadto częstość przewidywanych zdarzeń niepożądanych w podziale na ogólnoustrojowe i te w miejscu iniekcji – pierwsze występowały z częstością 43-57,4%, a drugie z częstością 48,1-62,4%.

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Najczęstszym spośród przewidywanych zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji był ból (oraz tkliwość w próbie *Ojeda 2019*), który wystąpił u ponad połowy pacjentów badań *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016* i *Pepin 2016*. Z kolei wśród przewidywanych AEs ogólnoustrojowych najczęściej występował ból głowy, złe samopoczucie, ból stawów, a u pacjentów w podgrupie wiekowej 6-35 miesięcy badania *Ojeda 2019* także drażliwość i nietypowy płacz, a w podgrupie wiekowej 3-8 lat i 9-17 lat także ból mięśni.

Niespodziewane zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 18% pacjentów w badaniach *Cadorna-Carlos 2015*, a w próbie *Pepin 2016* u 41,5% badanych dzieci. W badaniu *Ojeda 2019* częstość nieciężkich nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych podgrupach wiekowych od 13,1% do 43,1%, natomiast w próbie *Lu 2016* takie zdarzenia stwierdzono u 17% osób. Niespodziewane zdarzenia niepożądane uznane za związane ze szczepionką stwierdzono u 1,8% osób w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* i 3,3% pacjentów w próbie *Pepin 2016*. W badaniu *Lu 2016* nie odnotowano nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem, a w próbie *Ojeda 2019* uznano za takie 1 przypadek wystąpienia nudności.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1 pacjenta w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* i u 10 w próbie *Pepin 2016*. W pozostałych badaniach nie stwierdzono takich AEs. Jedynie jeden pacjent w badaniu *Pepin 2016* przerwał terapię z powodu zdarzenia niepożądanego (małopłytkowości), w pozostałych próbach zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia u żadnego pacjenta.

VaxigripTetra versus InfluvacTetra – porównanie pośrednie

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących szczepionki inaktywowane VaxigripTetra oraz InfluvacTetra, przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator (szczepionki trójwalentne, TIV). W porównaniu pośrednim uwzględniono dwa badania RCT porównujące VaxigripTetra ze szczepionkami trójwalentnymi: *Cadorna-Carlos 2015* (prowadzone w populacji dzieci i młodzieży 9-17 lat) oraz *Pepin 2016* (populacja dzieci 3-8 lat), a także jedno badanie RCT porównujące produkt InfluvacTetra ze szczepionkami trójwalentnymi: *Vesikari 2020* (populacja dzieci i młodzieży 3-17 lat). *Badanie Cadorna-Carlos 2015* było najmniejszą z tych prób (łącznie 385 osób) i porównanie szczepionki czterowalentnej z trójwalentną (uwzględniono tylko 1 ramię szczepionki TIV) wykonano bez zaślepienia, natomiast próby *Pepin 2016* oraz *Vesikari 2020* prowadzono z podwójnym zaślepieniem, uwzględniały 2 ramiona szczepionek TIV (po jednej dopasowanej dla każdego szczepu linii B wirusa), oraz były dużo większymi badaniami (odpowiednio 1242 oraz 1200 osób). Nie stwierdzono różnic w kryteriach włączenia

czy charakterystykach wyjściowych pacjentów, które mogłyby świadczyć o heterogeniczności uniemożliwiającej przeprowadzenie porównania pośredniego.

W ramach porównania pośredniego zestawiono wyniki oceny immunogenności analizowanych szczepionek (stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał) oraz bezpieczeństwo szczepienia (ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe pojawiające się w okresie do 7 dni po szczepieniu).

Immunogenność

Porównanie pośrednie szczepionki VaxigripTetra ze szczepionką InfluvacTetra przeprowadzono dla poszczególnych szczepów wirusa grypy, wykorzystując dane z analiz poszczególnych badań, które określano jako analizy *non-inferiority* – w badaniach tych szczepionkę QIV porównywano do TIV w zakresie szczepów obecnych w obu porównywanych szczepionkach. Za kryterium *non-inferiority* (nie mniejszej immunogenności) przyjmowano w analizowanych badaniach wartość $> 0,66$ dla dolnej granicy 95% przedziału ufności dla stosunku geometrycznej średniej miana przeciwciał, i taki sam próg został przyjęty w analizie porównania pośredniego.

W porównaniu pośrednim odnotowano nie mniejszą efektywność szczepionki VaxigripTetra wobec szczepionki InfluvacTetra, dla wszystkich przeprowadzonych porównań (VaxigripTetra vs InfluvacTetra, GMTR (95% CI), dane oparte na wynikach porównania *non-inferiority* QIV z TIV w badaniach pierwotnych):

- H1N1: 0,95 (0,78; 1,15);
- H2N3: 0,93 (0,77; 1,13);
- B/Victoria: 1,15 (0,87; 1,51);
- B/Yamagata: 0,95 (0,72; 1,26);

W żadnym przypadku uzyskane wyniki nie były znamienne statystycznie.

Bezpieczeństwo

W analizowanych badaniach nie odnotowano zgonów osób po szczepieniu preparatami VaxigripTetra lub InfluvacTetra. Ogółem, profile bezpieczeństwa obu szczepionek były bardzo zbliżone i w żadnym z porównań pośrednich nie odnotowano różnic w ryzyku wystąpienia ocenianych zdarzeń

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

niepożądanych, zarówno miejscowych, ogólnoustrojowych rejestrowanych w ciągu 7 dni od szczepienia, jak i ciężkich AEs monitorowanych do pół roku po szczepieniu:

- Reakcje miejscowe do 7 dni po szczepieniu, VaxigripTetra vs InfluvacTetra, RR (95% CI):
 - Ból w miejscu podania: 0,90 (0,78; 1,05);
 - Zaczerwienienie: 0,83 (0,59; 1,17);
 - Opuchlizna: 0,85 (0,57; 1,27);
 - Stwardnienie: 1,03 (0,66; 1,61);
 - Zasinienie: 0,63 (0,32; 1,25);
- Reakcje miejscowe do 7 dni po szczepieniu, VaxigripTetra vs InfluvacTetra, RR (95% CI):
 - Gorączka: 0,44 (95% CI: 0,10; 1,92);
 - Ból głowy: 1,16 (0,85; 1,58);
 - Złe samopoczucie (ang. *malaise*): 0,91 (0,64; 1,29);
 - Ból mięśni: 1,18 (0,83; 1,66);
 - Dreszcze: 1,06 (0,53; 2,11);
- SAEs w okresie obserwacji do 6 miesięcy po szczepieniu, VaxigripTetra vs InfluvacTetra: RR = 1,20 (95% CI: 0,10; 13,89).

14 Dyskusja

W celu skutecznej prewencji grypy konieczne jest stosowanie szczepień ochronnych przy użyciu szczepionek jak najlepiej dopasowanych do szczepów wirusa krążących w populacji w danym sezonie epidemicznym, co jest zapewniane przez stosowanie szczepionek zawierających różne warianty antygenów wirusów, najczęściej obserwowanych w uprzednich sezonach grypy.

Produkt VaxigripTetra jest czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie opracowaną przez firmę Sanofi Pasteur, obecnie refundowaną w Polsce w wybranych populacjach, nie obejmujących jednak pełnego zakresu wiekowego, w jakim szczepionka może być stosowana zgodnie z zapisami rejestracyjnym. Widoczne jest to zwłaszcza w grupie dzieci i młodzieży, gdzie osoby od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia nie mogą skorzystać z refundowanego szczepienia. Poszerzenie zakresu refundacji na całą populację dzieci i młodzieży, w której zarejestrowana jest szczepionka (od 6 miesiąca życia) nie tylko zwiększy dostępność szczepienia, ale również może zwiększyć odsetek osób decydujących się na szczepienie, którzy wcześniej rezygnowali ze szczepienia z powodu kwestii finansowych. Ponadto należy podkreślić, że w grupie wiekowej od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia VaxigripTetra jest jedyną szczepionką możliwą do zastosowania zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz rzeczywiście dostępną na terenie Polski. Zwiększenie wyszczepialności przeciwko grypie jest szczególnie istotne w dobie pandemii choroby COVID-19, gdyż spadek zachorowań na grypę w okresie, gdy wirusy wywołujące te choroby będą krążyć w środowisku, może być istotnym czynnikiem poprawiającym stan i wydolność systemu opieki zdrowotnej, zmniejszając także obciążenie szpitali. W szczególności, największe korzyści ze szczepienia przeciwko grypie mogą odnieść grupy osób narażonych na zwiększone ryzyko związane z zachorowaniem na grypę, do których zalicza się również dzieci. Zgodnie z programem szczepień ochronnych szczepienia przeciw grypie są zalecane w całej populacji pediatrycznej (ze względów epidemiologicznych) oraz w grupach ryzyka (ze względów klinicznych).

Zalecenia organów rejestracyjnych zwracają uwagę na liczne ograniczenia dotyczące możliwości oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek (EMA 2016, FDA 2007). Należy mieć na uwadze, że w badaniach klinicznych większość zarejestrowanych w trakcie jednego lub kilku sezonów epidemicznych zachorowań na grypę będzie dotyczyła dominującego w tym sezonie szczepu wirusa, zatem nie będzie możliwa w jednym badaniu kliniczna ocena skuteczności wobec wszystkich zawartych w szczepionce szczepów. Jeżeli badanie będzie przeprowadzone w sezonie, w którym dopasowanie

rekomendowanych szczepów zawartych w szczepionce do tych krążących nie jest optymalne, nie będzie możliwe wykazanie skuteczności szczepionki na poziomie istotnych klinicznie punktów końcowych. Podobnie, gdy badanie będzie prowadzone w sezonie bez epidemii grypy w populacji (w takim przypadku niska częstość zdarzeń będzie uniemożliwiała ocenę statystyczną większości klinicznych punktów końcowych, zwłaszcza śmiertelności, lub wymagałaby ekstremalnie dużych liczebności obserwowanej populacji). Dodatkowo eksperci organów rejestracyjnych zwracają uwagę na uwarunkowania epidemiologiczne, przez co trudno *a priori* oszacować liczbę sezonów wymaganych do obserwacji w badaniu klinicznym, ze względu na trudne do przewidzenia dopasowanie rekomendowanych szczepów i występowanie okresów zwiększonej zachorowalności w populacji (EMA 2016). Podobnie FDA dostrzega, że uwzględnienie w porównawczych badaniach klinicznych z oceną klinicznie istotnych punktów końcowych niektórych grup pacjentów, np. powyżej 65 roku życia, może być utrudnione i w tych populacjach ocena skuteczności klinicznej może być oparta na odpowiedniej ocenie immunogenności (FDA 2007).

Należy zatem zauważyć, że przeprowadzenie badań o najwyższej wiarygodności – z randomizacją i zaślepieniem, uwzględniających ocenę istotnych punktów końcowych jest utrudnione (wymagana duża liczebność próby, wiele sezonów epidemicznych, trudna do przewidzenia możliwość oceny skuteczności klinicznej ze względu na uwarunkowania epidemiologiczne). W analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy więc uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych.

W związku z planowanym wnioskiem o poszerzenie populacji refundacyjnej dla preparatu VaxigripTetra (o dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia), przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu identyfikację badań z randomizacją oceniających ten produkt leczniczy w porównaniu do braku szczepienia (placebo lub inna szczepionka celem zaślepienia) oraz innych dostępnych w Polsce inaktywowanych szczepionek czterowalentnych (InfluvacTetra, w odpowiedniej grupie wiekowej). W wyniku tego przeglądu zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją, które porównywało szczepionkę VaxigripTetra z brakiem szczepienia (placebo) w kontekście efektywności klinicznej i immunogenności. Dodatkowo, odnaleziono 8 badań, które pozwoliły na ocenę immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w populacji dzieci w ramach badań klinicznych oraz skuteczności i bezpieczeństwa w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących VaxigripTetra z InfluvacTetra, przez co konieczne było wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (TIV).

Ogółem, w badaniu RCT oceniającym zachorowania na grypę wykazano istotną skuteczność kliniczną szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z brakiem szczepienia, a profil bezpieczeństwa ocenianej szczepionki był dobry. Należy jednak zwrócić uwagę, że jedyne odnalezione badanie umożliwiające ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra wobec placebo oceniało populację dzieci w wieku 6-35 miesięcy – nie odnaleziono więc badań pozwalających ocenić skuteczność kliniczną szczepionki w populacji starszych dzieci. Należy jednak spodziewać się, że szczepienie będzie podobnie skuteczne w każdej grupie pacjentów uwzględniając przeprowadzoną poszerzoną ocenę immunogenności. Ogólnie, wykazanie efektywności szczepienia w grupie małych dzieci jest utrudnione, więc wyniki badania wskazujące na korzyść preparatu VaxigripTetra powinny się utrzymywać w populacji starszych dzieci, a nawet wskazywać na wyższy oczekiwany efekt szczepienia. W grupie małych dzieci szczególnie istotna jest także ocena bezpieczeństwa, tak więc wybór podgrupy wiekowej dla oceny jest uzasadniony. Trzeba mieć również na uwadze, że skuteczność kliniczna szczepienia w całej populacji pacjentów została już wcześniej udowodniona dla szczepionek trójwalentnych w porównaniu do braku szczepienia, a szczepionki czterowalentne stanowią w zasadzie ulepszenie preparatów trójwalentnych, zapewniające lepsze dopasowanie względem krążących szczepów wirusa typu B.

W przeciwieństwie do skuteczności klinicznej, immunogenność szczepionki VaxigripTetra oceniano w szeregu odnalezionych badań, obejmujących różne populacje wiekowe dzieci oraz młodzieży. Ogółem, w badaniach tych wykazano działanie immunogenne szczepionki VaxigripTetra – obserwowano oczekiwany wzrost miana przeciwciał po podaniu szczepionki oraz wzrost odsetka osób uzyskujących serokonwersję oraz seroprotekcję.

Co więcej, wyniki uzyskane w badaniach RCT znalazły swoje potwierdzenie w badaniach dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej. Dane projektu DRIVE wskazują, że VE szczepionki VaxigripTetra względem dowolnego wirusa grypy potwierdzonej laboratoryjnie w sezonie 2018/2019 wśród dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat wyniosła 54% (w badaniu *Pepin 2019* VE względem grypy potwierdzonej laboratoryjnie, spowodowanej przez dowolny wirus typu A lub B, wyniosła około 51%). Jeszcze wyższa była ona w sezonie 2019/2020 i wyniosła około 71% względem jakiegokolwiek wirusa grypy i względem wirusa grypy typu A oraz około 64% względem wirusa grypy typu A. Podobnie w przypadku bezpieczeństwa – trzy duże badania obserwacyjne przedstawiające wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa szczepionki na grypę wykazały, że dla większości analizowanych dzieci i młodzieży otrzymujących QIV nie stwierdzono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki ani AEs specjalnego zainteresowania.

Natomiast u tych osób, u których obserwowano takie zdarzenia stwierdzano je w dniu podania szczepionki lub dzień później i wszystkie ADRs o znanym czasie trwania ustąpiły.

W populacji dzieci w wieku od 3 do 18 lat (odnosząc się do wskazań rejestracyjnych) dodatkowym komparatorem dla ocenianej szczepionki będzie inna czterowalentna szczepionka dostępna w Polsce – InfluvacTetra (APD VaxigripTetra 2021). Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te dwie interwencje stosowane w populacji dzieci, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego na podstawie badań porównujących te szczepionki ze szczepionkami trójwartentnymi, stanowiącymi wspólny komparator. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania po stronie szczepionki VaxigripTetra (Cadorna-Carlos 2015, Pepin 2016) oraz jedno po stronie szczepionki InfluvacTetra (Vesikari 2020). Na podstawie wyników tych badań, udało się porównać VaxigripTetra ze szczepionką InfluvacTetra w zakresie immunogenności (ocena stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu, GMTR) oraz bezpieczeństwa. W wyniku porównania pośredniego odnotowano, że szczepionka VaxigripTetra charakteryzowała się nie mniejszą skutecznością w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej niż szczepionka InfluvacTetra, względem wszystkich czterech testowanych szczepów wirusa. Podobnie, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie bezpieczeństwa obu szczepionek – w żadnym z rozpatrywanych w porównaniu pośrednim zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi szczepionkami. Należy więc przyjąć, że obie szczepionki czterowalentne są jednakowo skuteczne i podobnie bezpieczne.

Podsumowując, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie VaxigripTetra, stosowana w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, jest skuteczną klinicznie i bezpieczną interwencją w czynnym uodpornianiu dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia. Zwiększenie dostępności refundowanej szczepionki może korzystnie wpłynąć na odsetek wyszczepień przeciwko grypie, co może mieć szczególne znaczenie w przypadku spodziewanego wzrostu zakażeń wirusem SARS-CoV-2 w sezonie grypowym.

15 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie RCT (*Pepin 2019*), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do braku leczenia (placebo) i zostało ono przeprowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy. Nie odnaleziono innych badań, które prezentowałyby takie dane w szerszej populacji, obejmującej starsze dzieci i młodzież. Należy jednak spodziewać się, że szczepienie będzie podobnie skuteczne w każdej grupie pacjentów uwzględniając przeprowadzoną szeroką ocenę immunogenności w poszczególnych grupach wiekowych. Ogólnie, wykazanie efektywności szczepienia w grupie małych dzieci jest utrudnione, więc wyniki badania wskazujące na korzyść preparatu VaxigripTetra powinny się utrzymywać w populacji starszych dzieci, a nawet można oczekiwać wyższej skuteczności szczepionki. W grupie małych dzieci szczególnie istotna jest także ocena bezpieczeństwa, tak więc wybór podgrupy wiekowej dla oceny jest uzasadniony. Należy mieć również na uwadze, że skuteczność kliniczna szczepienia w całej populacji pacjentów została już wcześniej udowodniona dla szczepionek trójwalentnych w porównaniu do braku szczepienia, a szczepionki czterowalentne stanowią w zasadzie ulepszenie preparatów trójwalentnych, zapewniające lepsze dopasowanie względem krążących szczepów wirusa typu B;
- W większości odnalezionych badań czterowalentna szczepionka inaktywowana VaxigripTetra oceniana była tylko pod kątem immunogenności i bezpieczeństwa (brak oceny skuteczności klinicznej), ale jak wspomniano odnaleziono także wiarygodne badanie z randomizacją w grupie najmłodszych dzieci oraz badania oceniające efektywność szczepionki oraz bezpieczeństwo w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących szczepionkę VaxigripTetra ze szczepionką InfluvacTetra, wybraną jako komparator w niniejszej analizie, przez co konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator, którym dla tych porównań była szczepionka trójwalentna;
- W przeprowadzonym wyszukiwaniu odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne spełniające przyjęte kryteria włączenia do porównania pośredniego, które oceniało szczepionkę InfluvacTetra – było więc to kluczowe dla porównania pośredniego badanie, warunkujące zakres przeprowadzanych analiz, co może powodować ograniczenie wynikające z braku możliwości weryfikacji

wyników tego badania względem innych badań porównujących InluvacTetra ze szczepionkami trójwalentnymi;

- Z uwagi na dane dostępne w badaniu po stronie szczepionki InluvacTetra, w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InluvacTetra możliwa była ocena immunogenności w zakresie zmian średniej geometrycznej miana przeciwciał oraz ryzyka wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych, co ograniczało możliwość wnioskowania o wzajemnej efektywności szczepionek w szerszym zakresie;

Ograniczenia odnalezionych badań

- W badaniu *Pepin 2019* ocenę prowadzono na rozległym obszarze geograficznym i przez okres dłuższy niż jeden sezon grypowy, co powodowało ograniczenie w postaci większej zmienności szczepów wirusa grypy. Badacze raportowali, że wykazano istotnie mniejszą skuteczność szczepionki QIV przeciw szczepowi B/Victoria w porównaniu do pozostałych zastosowanych szczepów (A/H1N1, A/H3N2 i B/Yamagata), w związku z czym wymagane jest przeprowadzenie kolejnych badań w celu oceny skuteczności szczepionki przeciw szczepowi B/Victoria. Badanie to obejmowało bardzo dużą populację (N = 2721), dzięki czemu wyniki dotyczące pozostałych szczepów można było uznać za istotne;
- W próbie *Ojeda 2019* przedstawiono wyniki oceny skuteczności bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w podgrupach dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat. Podgrupa dzieci 3-8 lat była znacznie mniejsza od pozostałych, co stanowiło ograniczenie;
- W badaniach dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej ograniczenie stanowiła mała liczba analizowanych przypadków wśród dzieci i młodzieży – autorzy projektu DRIVE zaznaczyli, że z powodu niewystarczającej liczby analizowanych przypadków nie można uzyskać miarodajnych wyników pod względem poszczególnych grup wiekowych czy ze względu na rodzaj szczepionki (dotyczyło to badań typu TND), z kolei w trzech analizowanych badaniach obserwacyjnych przedstawiających wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa szczepionki na grypę łącznie uzyskano zwrotnie 49 kart raportu bezpieczeństwa dla dzieci i młodzieży (spośród około 3000 rozdysponowanych w całej szczepionej populacji w 3 sezonach);
- W badaniu *Vesikari 2020*, uwzględnionym w porównaniu pośrednim i oceniającym szczepionkę InluvacTetra, uwzględniono dzieci w wieku 3-17 lat, natomiast w dwóch badaniach uwzględnionych po stronie szczepionki VaxigripTetra: *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Pepin 2016*, oceniano

odpowiednio dzieci w wieku 9-17 lat oraz 3-8 lat – oba badania łącznie odpowiadały więc populacji badania *Vesikari 2020*, co wskazuje że metaanaliza obu badań mogła odzwierciedlać efekt w podobnej populacji, niemniej jednak wyniki mogą być obarczone błędem w przypadku wykorzystania w porównaniu pośrednim danych tylko jednego z tych badań (co miało miejsce w przypadku oceny immunogenności szczepionek względem szczepu B/Yamagata);

- W badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, uwzględnionym w porównaniu pośrednim po stronie szczepionki VaxigripTetra konieczne było odczytanie części danych dla immunogenności oraz bezpieczeństwa z wykresu zamieszczonego w publikacji, podobnie w badaniu *Vesikari 2020* (ocena InfluvacTetra) konieczne było odczytanie z wykresu części danych dotyczących bezpieczeństwa; w obu przypadkach konieczność ekstrakcji danych z wykresu zmniejszała dokładność uzyskanych wyników, co mogło stanowić pewne ograniczenie dalszej analizy tych danych (konieczność odczytania niektórych danych z wykresu dotyczyła także badania *Ojeda 2019*, które nie zostało wykorzystane w porównaniu pośrednim).

16 Wnioski końcowe

VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka stosowana jest w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie szczepionych osób. Zgodnie z rekomendacjami EMA i FDA w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. VaxigripTetra wywoływała istotną odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce w ocenianej populacji dzieci i młodzieży, przy dobrym profilu bezpieczeństwa. Efektywność kliniczną szczepionki potwierdzono we wiarygodnym badaniu z randomizacją i zaślepieniem w grupie najmłodszych dzieci, a także w badaniach oceniających efektywność szczepionki oraz bezpieczeństwo w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W porównaniu z inną czterowalentną szczepionką inaktywowaną, InluvacTetra, odnotowano nie mniejszą immunogenność szczepionki VaxigripTetra, przy takim samym profilu bezpieczeństwa obu szczepionek.

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. Uwzględniając powyższe należy dążyć do zwiększenia wyszczepialności 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. Zgodnie z programem szczepień ochronnych szczepienia przeciw grypie są zalecane w całej populacji pediatrycznej (ze względów epidemiologicznych) oraz w grupach ryzyka (ze względów klinicznych). Na uwagę zasługują dwie grupy wiekowe z niezaspokojonymi potrzebami zdrowotnymi i niską wyszczepialnością, które w Polsce nie są objęte finansowanym szczepieniem przeciwko grypie – dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia. Ponadto należy podkreślić, że w grupie wiekowej od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia VaxigripTetra jest jedyną szczepionką możliwą do zastosowania zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz rzeczywiście dostępną na terenie Polski.

17 Załączniki

17.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

17.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2020).

Tabela 54. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 55. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 56. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Obydwie N/PN	ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
		Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 57. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Tabela 58. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 60. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

17.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

17.1.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 62. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

17.1.4 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 63. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	nie-RCT Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

17.2 Szczegółowa ocena ROB2 badania *Pepin 2019*

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Pepin 2019</i>	
Oceniane porównanie	QIV vs PBO (ocena skuteczności i bezpieczeństwa), QIV (ocena immunogenności)	
Oceniane punkty końcowe	Ryzyko zachorowania na grypę, ocena immunogenności, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Listy randomizacji generowane komputerowo przy użyciu metody permutowanych bloków
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu głosowego lub sieciowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie z pojedynczym zaślepieniem (badacze)
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie z pojedynczym zaślepieniem (badacze)
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak (tak w przypadku oceny bezpieczeństwa)	Skuteczność kliniczną szczepienia oceniano w populacji 4980 (91,6%) pacjentów, spośród 5436 poddanych randomizacji - 456 wykluczono z analizy w wyniku głównie naruszeń protokołu oraz wycofania zgody na udział w badaniu; z uwagi na fakt, że usunięcie pacjentów wynikało z braku wyniku, a nie nieotrzymania interwencji, uznano metodę analityczną za poprawną Immunogenność oceniano w populacji pacjentów określonej jako " <i>per-protocol</i> ", obejmującą pacjentów poddanych randomizacji, którzy mieli przynajmniej 1 pomiar przeciwciał oraz ukończyli badanie zgodnie z protokołem; z uwagi na fakt, że usunięcie pacjentów wynikało z braku wyniku, a

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		nie nieotrzymania interwencji, uznano metodę analityczną za poprawną Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę szczepionki (lub placebo)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak Częściowo nie (dla oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa)	Skuteczność kliniczną szczepienia oceniano w populacji 4980 (91,6%) pacjentów, a więc znacznej większości spośród 5436 poddanych randomizacji Immunogenność oceniano w populacji pacjentów określonej jako "per-protocol", obejmującą pacjentów poddanych randomizacji, którzy mieli przynajmniej 1 pomiar przeciwciał oraz ukończyli badanie zgodnie z protokołem: 977/2721 Immunogenność oceniano w populacji pacjentów określonej jako "per-protocol", obejmującą pacjentów poddanych randomizacji, którzy mieli przynajmniej 1 pomiar przeciwciał oraz ukończyli badanie zgodnie z protokołem: 977/2721 (35,9%) osób poddanych randomizacji do ramienia QIV
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Tak (dla oceny immunogenności) Nie (dla oceny bezpieczeństwa)	z uwagi na specyfikę punktu końcowego oraz brak analizy porównawczej, należy uznać że populacja uwzględniona w ocenie będzie z dobrym przybliżeniem reprezentować średnią immunogenność w populacji docelowej
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie (dla oceny bezpieczeństwa)	Jest mało prawdopodobne, by wyniki oceny bezpieczeństwa były ukrywane, gdyż przedstawione odsetki były zbliżone do tych raportowanych dla innych badań nad szczepionką QIV, a istotne zdarzenia takie jak zgony czy zdarzenia o specjalnym znaczeniu zostały przedstawione
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

17.3 Szczegółowa ocena ROB2 badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim

17.3.1 Badanie *Cadorna-Carlos 2015*

Tabela 64. Wyniki oceny ROB2 dla badania *Cadorna-Carlos 2015*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	
Oceniane porównanie	QIV vs TIV	
Oceniany punkt końcowy	Immunogenność, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja za pomocą metody permutowanych bloków ze stratyfikacją względem ośrodka oraz grupy wiekowej
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja wykonana centralnie, przy użyciu interaktywnego systemu głosowego lub internetowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Porównanie QIV vs TIV w ramach badania prowadzono bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Porównanie QIV vs TIV w ramach badania prowadzono bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Tak, punkty końcowe analizowano w populacji stanowiącej większość pacjentów poddanych randomizacji (> 96%)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	brak
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Ocena immunogenności była obiektywna - analizowano laboratoryjny wynik miana przeciwciał przeciwko ocenianemu antygenowi W badaniu zastosowano aktywną kontrolę, więc pacjenci nie mogli z góry przesądzić o bezpieczeństwie danego podania (nie stosowano placebo)
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

17.3.2 Badanie *Pepin 2016*

Tabela 65. Wyniki oceny ROB2 dla badania *Pepin 2016*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Pepin 2016</i>	
Oceniane porównanie	QIV vs TIV B/Victoria vs TIV B/Yamagata	
Oceniany punkt końcowy	Immunogenność, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja za pomocą metody permutowanych bloków ze stratyfikacją względem ośrodka oraz wyjściowego statusu immunizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja wykonana centralnie, przy użyciu interaktywnego systemu głosowego lub internetowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Tak, punkty końcowe analizowano w populacji stanowiącej większość pacjentów poddanych randomizacji (> 91%)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	brak
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

17.3.3 Badanie *Vesikari 2020*

Tabela 66. Wyniki oceny ROB2 dla badania *Vesikari 2020*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Vesikari 2020</i>	
Oceniane porównanie	QIV vs TIV B/Victoria vs TIV B/Yamagata	
Oceniany punkt końcowy	Immunogenność, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja za pomocą algorytmu opracowanego przez dział analiz klinicznych sponsora, ze stratyfikacją względem wieku
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja wykonana centralnie, przy użyciu interaktywnego systemu głosowego lub internetowego

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Tak, punkty końcowe analizowano w populacji stanowiącej większość pacjentów poddanych randomizacji (> 96%)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	brak
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

17.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 67. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej włączonego przeglądu systematycznego.

<i>Huang 2020</i>	
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	SPEŁNIONO
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	SPEŁNIONO
Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań czytanych w pełnym tekście [pyt. 7]	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	SPEŁNIONO

<i>Huang 2020</i>	
Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badaniu pierwotnym [pyt. 9], związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> : zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem	SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	NIE SPEŁNIONO
Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	NIE SPEŁNIONO Brak takiej oceny.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA	

17.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Cadorna-Carlos 2015** Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, Eizenberg P, Hall S, Dupuy M, Hutagalung Y, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: a randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine* 2015; 33(21):2485-2492
- Chabanon 2021** Chabanon AL, Wague S, Moureau A, Nissila M, Serradell L. Enhanced passive safety surveillance of the quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccine (IIV4) in Finland during the 2019/20 influenza season. *BMC Public Health* 2021; 21:358
- DRIVE 2018/2019** Projekt DRIVE. Sezon 2018/2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2018-19-season/>. Data ostatniego dostępu: 25.02.2021
- DRIVE 2019/2020** Projekt DRIVE. Sezon 2019/2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2019-20-season/>. Data ostatniego dostępu: 25.02.2021
- Gandhi-Banga 2019** Gandhi-Banga S, Chabanon AL, Eymin C, Caroe T, Butler K, Moureau A. Enhanced passive safety surveillance of three marketed influenza vaccines in the UK and the Republic of Ireland during the 2017/18 season. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(9):2154-2158
- Lu 2016** Lu C-Y, Ferracin C, Chiu C-H, Lavis N, Huang C-H, Huang L-M. Immunogenicity and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children and adolescents in Taiwan: A phase III open-label trial. *Trials Vaccinology* 2016; 5:48-52
- Ojeda 2019** Ojeda J, Arredondo JL, Salcedo P, Paredes-Paredes M, Dupuy M, Petit C, Chabanon AL, Rivas E, Gurunathan S, De Bruijn I, Pepin S. Immunogenicity and safety of a multi-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine in individuals aged 6 months to 17 years: a randomized phase III trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(6):1380-1384.
- Pepin 2016** Pepin S, Szymanski H, Rochin Kobashi IA, Villagomez Martinez S, González Zamora JF, Brzostek J, Huang LM, Chiu CH, Chen PY, Ahonen A, et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: a phase III randomized controlled study. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016; 12(12):3072-3078
- Pepin 2019** Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rivera-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martín-Torres F, Papadopoulou-Alataki E, Theodoridou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019; 37(13):1876-1884
- Pepin 2019a** Pepin S, Samson SI, Alvarez FP, Dupuy M, Gresset-Bourgeois V, De Bruijn I. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza-associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019; 37(13):1885-1888.
- Serradell 2020** Serradell L, Wagué S, Moureau A, Nissilä M, Chabanon A L. Enhanced passive safety surveillance of a trivalent and a quadrivalent influenza vaccine in Denmark and Finland during the 2018/2019 season. *Hum Vaccin Immunother* 2020:1-6
- Stuurman 2020** Stuurman A L, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine* 2020; 38(41):6455-6463

Vesikari 2020

Vesikari T, Nauta J, Lapini G, Montomoli E, van de Witte S. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in children and adolescents: A phase III randomized study. *Int J Infect Dis* 2020; 92:29-37

17.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Airey J, Albano FR, Sawlwin DC, Jones AG, Formica N, Matassa V, Leong J. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza virus vaccine compared with a comparator quadrivalent inactivated influenza vaccine in a pediatric population: A phase 3, randomized noninferiority study. *Vaccine* 2017; 35(20):2745-2752

Ando S. Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine based on the test-negative control study in children during the 2016-2017 season. *J Infect Chemother* 2018; 24(10):782-788

Boikos C, Fischer L, O'Brien D, Vasey J, Sylvester G C, Mansi J A. Relative Effectiveness of the Cell-Derived Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Versus Egg-Derived Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccines in Preventing Influenza-Related Medical Encounters During the 2018-2019 Influenza Season in the United States. *Clin Infect Dis* 2021

Boikos C, Sylvester G C, Sampalis J S, Mansi J A. Relative effectiveness of the cell-cultured quadrivalent influenza vaccine compared to standard, egg-derived quadrivalent influenza vaccines in preventing influenza-like illness in 2017-2018. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 71(10):E665-E671

Chang CY, Cho CY, Lai CC, Lu CY, Chang LY, Hung MC, Huang LM, Wu KG. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in healthy subjects aged 3 to 17 years old: A phase III, open label, single-arm study. *Vaccine* 2020; 38(22):3839-3846

Chang L J, Anderson E J, Jeanfreau R, He Y, Hicks B, Shrestha A, Pandey A, Landolfi V, DeBruijn I. Safety and immunogenicity of high doses of quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through <18 years of age: A randomized controlled phase II dose-finding trial. *Vaccine* 2021; 39(11):1572-1582

Chu K, Xu K, Tang R, Tian X, Hu J, Yang T, Li C, Hu Y, Zeng G. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: A randomized, double-blind, controlled phase III study in healthy population aged ≥3 years. *Vaccine* 2020

Claeys C, Zaman K, Dbaibo G, Li P, Izu A, Kosalaraksa P, Rivera L, Acosta B, Arroba Basanta ML, Aziz A, Cabanero MA, Chandrashekar V, Corsaro B, Cousin L, Diaz A, Diez-Domingo J, Dinleyici EC, Faust SN, Friel D, Garcia-Sicilia J, Gomez-Go GD, Antoinette Gonzales ML, Hughes SM, Jackowska T, Kant S, Lucero M, Malvaux L, Mares Bermudez J, Martinon-Torres F, Miranda M, Montellano M, Peix Sambola MA, Prymula R, Puthanakit T, Ruzkova R, Sadowska-Krawczenko I, Salamanca de la Cueva I, Sokal E, Soni J, Szymanski H, Ulied A, Schuind A, Jain VK, Innis BL, Acostas B, Amanullah A, Ariza M, Bautista M, Bavdekar A, Bodalia B, Bravo LC, Brzostek J, Caldwell I, Carmona A, Danier J, Diaz Cirujano AI, Docx M, Drazan D, Galaj A, Garcia Rodriguez F, Gonzales MLA, Gooding T, Hacımustafaoglu M, Heaton P, Lalwani S, Langlands J, Heath P, Mantyka J, McNally D, Mischczak-Kowalska E, Royal S, Sablan B, Snape M, Tomlinson R, Verghote M, Vertruyen A, Wheeler M. Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6-35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2(5):338-349

Danier J, Rivera L, Claeys C, Dbaibo G, Jain VK, Kosalaraksa P, Woo W, Yanni E, Zaman K, Acosta B, Amanullah A, Ariza M, Arroba Basanta ML, Bavdekar A, Carmona A, Cousin L, Diaz A, Diez-Domingo J, Dinleyici EC, Faust SN, Garcia-Sicilia J, Gomez-Go GD, Gonzales MLA, Hacımustafaoglu M, Hughes SM, Izu A, Jackowska T, Kant S, Lucero M, Mares Bermudez J, Martínón-Torres F, Montellano M, Prymula R, Puthanakit T,

Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT, w którym nie oceniono szczepionki VaxigripTetra, ani InfluvacTetra (oceniano produkty Afluria Quadrivalent/Afluria Quad vs Fluarix Quadrivalent)

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra lub InfluvacTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek)

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu porównano czterowalentne szczepionki przeciw grypie (pochodzenia komórkowego [Flucelvac Quadrivalent, *cell culture-derived*] vs namnożone w zarodkach kurzych [*egg-derived*]), nie oceniono szczepionki VaxigripTetra ani InfluvacTetra

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu porównano czterowalentne szczepionki przeciw grypie (pochodzenia komórkowego, *cell culture-derived*) vs namnożone w zarodkach kurzych [*egg-derived*]), nie podano informacji, że oceniono szczepionkę VaxigripTetra ani InfluvacTetra

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra, ani InfluvacTetra (oceniano produkt AdimFlu-S)

Nieodpowiednio interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra, ani InfluvacTetra (oceniono produkt Fluzone High-Dose Quadrivalent, Fluarix Quadrivalent i Fluad Pediatric)

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra lub InfluvacTetra (dane z www.clinicaltrials.gov wskazują, że sponsorem badania był Sinovac Biotech Co. Ltd, a więc nie Sanofi Pasteur czy Abbott Biologicals B.V. i Mylan, które produkują odpowiednio VaxigripTetra i InfluvacTetra)

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniano produkt Fluarix Quadrivalent)

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra lub InfluvacTetra (sponsorem badania był GlaxoSmithKline, a więc nie Sanofi Pasteur czy Abbott Biologicals B.V. i Mylan, które produkują odpowiednio VaxigripTetra i InfluvacTetra)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

- Ruzkova R, Sadowska-Krawczenko I, Soni J, Szymanski H, Ulied A, Schuind A, Innis BL. Clinical Presentation of Influenza in Children 6 to 35 Months of Age: Findings from a Randomized Clinical Trial of Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(8):866-872
- Dbaibo G, Amanullah A, Claeys C, Izu A, Jain VK, Kosalaraksa P, Rivera L, Soni J, Yanni E, Zaman K, Acosta B, Ariza M, Arroba Basanta ML, Bavdekar A, Carmona A, Cousin L, Danier J, Diaz A, Diez-Domingo J, Dinleyici EC, Faust SN, Garcia-Sicilia J, Gomez-Go GD, Gonzales MLA, Hacimustafaoglu M, Hughes SM, Jackowska T, Kant S, Lucero M, Mares Bermudez J, Martinón-Torres F, Montellano M, Prymula R, Puthanakit T, Ruzkova R, Sadowska-Krawczenko I, Szymanski H, Ulied A, Woo W, Schuind A, Innis BL. Quadrivalent Influenza Vaccine Prevents Illness and Reduces Healthcare Utilization Across Diverse Geographic Regions During Five Influenza Seasons: A Randomized Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(1):e1-e10
- Dhamayanti M, Tarigan R, Fadlyana E, Prasetyo D, Amalia N, Rusmil V K, Sari R M, Bachtiar N S, Rusmil K, Kartasasmita C B. Immunogenicity and safety of Quadrivalent Influenza HA vaccine in Indonesian children: An open-labeled, bridging, clinical study. *Vaccine* 2020; 38(5):993-1000
- Domachowske JB, Pankow-Culot H, Bautista M, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis* 2013; 207(12):1878-1887
- Gagliani M, Pruszyński J, Murthy K, Clipper L, Robertson A, Reis M, Chung JR, Piedra PA, Avadhanula V, Nowalk MP, Zimmerman RK, Jackson ML, Jackson LA, Petrie JG, Ohmit SE, Monto AS, McLean HQ, Belongia EA, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness Against 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Differed by Vaccine Type During 2013-2014 in the United States. *J Infect Dis* 2016; 213(10):1546-1556
- Gagliani M, Vasudevan A, Raiyani C, Murthy K, Chen W, Reis M, Belongia EA, McLean HQ, Jackson ML, Jackson LA, Zimmerman RK, Nowalk MP, Monto AS, Martin ET, Chung JR, Spencer S, Fry AM, Flannery B. Effectiveness of Trivalent and Quadrivalent Inactivated Vaccines against Influenza B in the United States, 2011-2012 to 2016-2017. *Clin Infect Dis* 2020
- Ganczak M, Dubiel P, Drozd-Dąbrowska M, Hallmann-Szeleńska E, Szymański K, Brydak LB. Quadrivalent Influenza Vaccine-Induced Antibody Response and Influencing Determinants in Patients \geq 55 Years of Age in the 2018/2019 Season. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(22)
- Greenberg DP, Robertson CA, Landolfi VA, Bhaumik A, Senders SD, Decker MD. Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through 8 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(6):630-636
- Hu Y, Shao M, Hu Y, Liang Q, Jia N, Chu K, Xu L, Li J, Li C, Zhu F. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: a randomized, double-blind, controlled phase III clinical trial in children aged 6-35 months in China. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(7):1691-1698
- Jain VK, Rivera L, Zaman K, Espos Jr RA, Sirivichayakul C, Quiambao BP, Rivera-Medina DM, Kerdpanich P, Ceyhan M, Dinleyici EC, Cravioto A, Yunus M, Chanthavanich P, Limkittikul K, Kurugol Z, Alhan E, Caplanusi A, Durviaux S, Boutet P, Ofori-Anyinam O, Chandrasekaran V, Dbaibo G, Innis BL. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *New Engl J Med* 2013; 369(26):2481-2491
- Lee JH, Cho HK, Kim KH, Lee J, Kim YJ, Eun BW, Kim NH, Kim DH, Jo DS, Kim HM, et al. Evaluation of Waning Immunity at 6 Months after Both Trivalent and Quadrivalent Influenza Vaccination in Korean Children Aged 6-35 Months. *Journal of Korean medical science* 2019; 34(46):e279
- Liebowitz D, Gottlieb K, Kolhatkar NS, Garg SJ, Asher JM, Nazareno J, Kim K, McIlwain DR, Tucker SN. Efficacy, immunogenicity, and safety of an oral influenza vaccine: a placebo-controlled and active-controlled phase 2 human challenge study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4):435-444
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra lub InfluvacTetra (sponsorem badania był GlaxoSmithKline, a więc nie Sanofi Pasteur czy Abbott Biologicals B.V. i Mylan, które produkują odpowiednio VaxigripTetra i InfluvacTetra)
- Nieodpowiednio interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniono szczepionkę QIV firmy PT Bio Farma [Persero] Indonesia)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra lub InfluvacTetra (sponsorem badania był GlaxoSmithKline, a więc nie Sanofi Pasteur czy Abbott Biologicals B.V. i Mylan, które produkują odpowiednio VaxigripTetra i InfluvacTetra)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra lub InfluvacTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek); efektywność szczepionek inaktywowanych była oceniana łącznie (trójwalentne/czterowalentne)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra lub InfluvacTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek)
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej w którym nie oceniono szczepionki VaxigripTetra, ale oceniono czterowalentną szczepionkę produkowaną przez Abbott Biologicals B.V. (InfluvacTetra)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra, ani InfluvacTetra (dane z www.clinicaltrials.gov wskazują, że przedstawiono informacje na temat zestawienia produktów Sanofi Pasteur w Stanach Zjednoczonych, czyli Fluzone Quadrivalent vs Fluzone lub inna szczepionka trójwalentna w fazie badań)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniano produkt firmy Sinovac Biotech Co. Ltd)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniano produkty firmy GlaxoSmithKline)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniano produkt SKYCELLflu4)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniano produkt Fluzone)

- McLean HQ, Caspard H, Griffin MR, Poehling KA, Gaglani M, Belongia EA, Talbot HK, Peters TR, Murthy K, Ambrose CS. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children during the 2014-2015 season. *Vaccine* 2017; 35(20):2685-2693
- Noh JY, Jang YS, Lee SN, Choi MJ, Yoon JG, Yu DH, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ. Randomized, single-blind, active-controlled phase I clinical trial to evaluate the immunogenicity and safety of GC3114 (high-dose, quadrivalent influenza vaccine) in healthy adults. *Vaccine* 2019; 37(36):5171-5176
- Oh Y, Ohta K, Kuno-Sakai H, Kim R, Kimura M. Local and systemic influenza haemagglutinin-specific antibody responses following aerosol and subcutaneous administration of inactivated split influenza vaccine. *Vaccine* 1992; 10(8):506-511
- Pebody RG, Zhao H, Whitaker HJ, Ellis J, Donati M, Zambon M, Andrews N. Effectiveness of influenza vaccine in children in preventing influenza associated hospitalisation, 2018/19, England. *Vaccine* 2020; 38(2):158-164
- Pillsbury AJ, Glover C, Jacoby P, Quinn HE, Fathima P, Cashman P, Leeb A, Blyth CC, Gold MS, Snelling T, Macartney KK. Active surveillance of 2017 seasonal influenza vaccine safety: An observational cohort study of individuals aged 6 months and older in Australia. *BMJ Open* 2018; 8(10)
- Poehling KA, Caspard H, Peters TR, Belongia EA, Congeni B, Gaglani M, Griffin MR, Irving SA, Kavathekar PK, McLean HQ, Naleway AL, Ryan K, Keipp Talbot H, Ambrose CS. 2015-2016 vaccine effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children in the United States. *Clin Infect Dis* 2018; 66(5):665-672
- Regan AK, Tracey L, Gibbs R. Post-marketing surveillance of adverse events following immunization with inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccine in health care providers in Western Australia. *Vaccine* 2015; 33(46):6149-6151
- Robertson CA, Mercer M, Selmani A, Klein NP, Jeanfreau R, Greenberg DP. Safety and Immunogenicity of a Full-dose, Split-virion, Inactivated, Quadrivalent Influenza Vaccine in Healthy Children 6-35 Months of Age: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(3):323-328
- Rodriguez Weber MA, Claeys C, Aranza Doniz C, Feng Y, Innis BL, Jain VK, Peeters M. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccines in children 18-47 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(12):1262-1269
- Segaloff HE, Leventer-Roberts M, Riesel D, Malosh RE, Feldman BS, Shemer-Avni Y, Key C, Monto AS, Martin ET, Katz MA. Influenza Vaccine Effectiveness against Hospitalization in Fully and Partially Vaccinated Children in Israel: 2015-2016, 2016-2017, and 2017-2018. *Clin Infect Dis* 2019; 69(12):2153-2161
- Seki Y, Onose A, Murayama T, Koide C, Sugaya N. Influenza vaccine showed a good preventive effect against influenza-associated hospitalization among elderly patients, during the 2016/17 season in Japan. *J Infect Chemother* 2018; 24(11):873-880
- Seki Y, Onose A, Sugaya N. Influenza vaccine effectiveness in adults based on the rapid influenza diagnostic test results, during the 2015/16 season. *J Infect Chemother* 2017; 23(9):615-620
- Shasha D, Valinsky L, Hershkovitz Sikron F, Glatman-Freedman A, Mandelboim M, Toledano A, Paran Y, Ben-Ami R, Goldman D. Quadrivalent versus trivalent influenza vaccine: clinical outcomes in two influenza seasons, historical cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(1):101-106
- Shinoh M, Sugaya N, Yamaguchi Y, Iibuchi N, Kamimaki I, Goto A, Kobayashi H, Kobayashi Y, Shibata M, Tamaoka S, Nakata Y, Narabayashi A, Nishida M, Hirano Y, Munenaga T, Morita K, Mitamura K, Takahashi T. Inactivated influenza vaccine effectiveness and an analysis of repeated vaccination for children during the 2016/17 season. *Vaccine* 2018; 36(37):5510-5518
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT w którym nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra (sponsorem próby były: MedImmune/AstraZeneca; dane z www.clinicaltrials.gov wskazują, że oceniano produkt FluMist Quadrivalent)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniano produkty GC3114 i GC FLU Quadrivalent; sponsorem badania był Green Cross Corporation)
- Nieprawidłowa populacja - badanie nie-RCT w którym analizowano osoby dorosłe i w którym nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT, w którym nie podano, że oceniono szczepionkę VaxigripTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT, w którym nie podano, że oceniono szczepionkę VaxigripTetra; badanie miało na celu ocenę ogólną bezpieczeństwa stosowania szczepionek przeciw grypie (przedstawione osobno dla szczepionek Fluarix Tetra [GlaxoSmithKline] and FluQuadri [Sanofi-Aventis])
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT w którym nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra (sponsorem próby był MedImmune; dane z www.clinicaltrials.gov wskazują, że oceniano produkt FluMist Quadrivalent); badacze skupili się na ogólnej ocenie efektywności szczepionek przeciw grypie u dzieci
- Nieprawidłowa interwencja - postmarketingowa ocena bezpieczeństwa szczepionek Fluarix Tetra (GlaxoSmithKline) vs trójwartelna Vaxigrip (Sanofi-Aventis), stosowanych w 2015 r. w Zachodniej Australii
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniano produkt Fluzone Quadrivalent)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniano produkt Fluarix Quadrivalent)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT, w którym nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT, w którym nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT, w którym nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT, w którym nie podano, że oceniano szczepionkę VaxigripTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek)

- Statler VA, Albano FR, Airey J, Sawlwin DC, Graves Jones A, Matassa V, Heijnen E, Edelman J, Marshall GS. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children 6-59 months of age: A phase 3, randomized, noninferiority study. *Vaccine* 2019; 37(2):343-351
- Stockwell MS, Broder KR, Lewis P, Jakob K, Iqbal S, Fernandez N, Sharma D, Barrett A, LaRussa P. Assessing fever frequency after pediatric live attenuated versus inactivated influenza vaccination. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6(3):e7-e14
- Stockwell MS, Marchant CD, Wodi AP, Barnett ED, Broder KR, Jakob K, Lewis P, Kattan M, Rezendes AM, Barrett A, Sharma D, Fernandez N, LaRussa P. A multi-site feasibility study to assess fever and wheezing in children after influenza vaccines using text messaging. *Vaccine* 2017; 35(50):6941-6948
- Sugaya N, Shinjoh M, Nakata Y, Tsunematsu K, Yamaguchi Y, Komiyama O, Takahashi H, Mitamura K, Narabayashi A, Takahashi T. Three-season effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing influenza illness and hospitalization in children in Japan, 2013-2016. *Vaccine* 2018; 36(8):1063-1071
- Thangarajah D, Malo J A, Field E, Andrews R, Ware R S, Lambert S B. Effectiveness of quadrivalent influenza vaccination in the first year of a funded childhood program in Queensland, Australia, 2018. *Vaccine* 2020
- Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, Matsuura K, Ooyama Y, Ibaragi K, Kino Y, Ueda K. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan. *Microbiol Immunol* 2015; 59(10):597-604
- Tsuzuki S, Ishikane M, Matsunaga N, Morioka S, Yu J, Inagaki T, Yamamoto M, Ohmagari N. Interim 2019/2020 influenza vaccine effectiveness in Japan from October 2019 to January 2020. *Jpn J Infect Dis* 2020
- Vesikari T, Kirstein J, Devota Go G, Leav B, Ruzicky ME, Isakov L, de Bruijn M, Oberye J, Heijnen E. Efficacy, immunogenicity, and safety evaluation of an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza virus vaccine compared with non-adjuvanted influenza vaccine in children: a multicentre, randomised controlled, observer-blinded, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(5):345-356
- Walter EB, Klein NP, Wodi AP, Rountree W, Todd CA, Wiesner A, Duffy J, Marquez PL, Broder KR. Fever After Influenza, Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis, and Pneumococcal Vaccinations. *Pediatrics* 2020; 145(3)
- Wang L, Chandrasekaran V, Domachowske JB, Li P, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in US Children 6-35 Months of Age During 2013-2014: Results From A Phase II Randomized Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5(2):170-179
- Wang SY, Liu SZ, Chu K, Zhao Y, Zhu FC, Hu YM, Meng FY, Li JX, Luo L, Yang JY, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccines in participants ≥ 3 years of age: a double-blind, randomized, parallel-controlled phase III clinical trial in China. *Expert review of vaccines* 2017; 16(11):1155-1169
- Weinberg A, Curtis D, Ning MF, Claypool DJ, Jalbert E, Patterson J, Frank DN, Ir D, Armon C. Immune responses to circulating and vaccine viral strains in HIV-infected and uninfected children and youth who received the 2013/2014 quadrivalent live-attenuated influenza vaccine. *Front Immunol* 2016; 7(APR)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniono produkt Afluria Quadrivalent/Afluria Quad/Afluria Tetra vs Fluzone Quadrivalent)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT, w którym nie podano, że oceniono szczepionki VaxigripTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT, w którym analizowano użycie wiadomości tekstowych do oceny gorączki i świszczącego oddechu po szczepieniu - nie podano w nim, by oceniano szczepionkę VaxigripTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT, w którym nie podano, że oceniono szczepionki VaxigripTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniono program szczepień przeciw grypie w Australii w 2018 r., podczas którego stosowano następujące szczepionki: FluQuadri Junior [Sanofi Pasteur], FluQuadri [Sanofi Pasteur] i Fluarix Tetra [GSK])
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT, w którym nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniono produkt Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute z Japonii)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie nie-RCT, w którym nie podano, że oceniono szczepionkę VaxigripTetra (nie przedstawiono także informacji na temat producenta stosowanych szczepionek)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniono produkt firmy Seqirus i Fluzone Sanofi Pasteur)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniono produkt Fluzone Quadrivalent)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniono produkt firmy GlaxoSmithKline)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra lub InfluvacTetra (oceniono produkt Jiangsu GDK Biotechnology Co. Ltd.)
- Nieodpowiednia interwencja – badanie nie-RCT oceniano szczepionkę atenuowaną

17.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Huang 2020

Huang C, Fu X, Zhou Y, Mi F, Tian G, Liu X, Wu J, Ding C, Yan D, Li L, Yang S. Comparison of the immunogenicity and safety of quadrivalent and tetravalent influenza vaccines in children and adolescents. *Vaccine* 2020; 38(6):1332-1344

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

17.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Gresset-Bourgeois V, Leventhal PS, Pepin S, Hollingsworth R, Kazek-Duret MP, De Bruijn I, Samson SI. Quadrivalent inactivated influenza vaccine (VaxigripTetra). *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(1):1-11

Montomoli E, Torelli A, Manini I, Gianhecchi E. Immunogenicity and Safety of the New Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine VaxigripTetra: Preliminary Results in Children \geq 6 Months and Older Adults. *Vaccines (Basel)* 2018; 6(1)

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat produktu leczniczego VaxigripTetra, ale autorzy nie przedstawili żadnych informacji, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat produktu leczniczego VaxigripTetra, ale autorzy nie przedstawili żadnych informacji, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

17.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 16 marca 2021 roku.

Tabela 68. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	quadrivalent[all]	2944
2	influenza vaccine[all]	35937
3	influenza vaccination[all]	9019
4	(antiinfluenza[all] OR anti-influenza[all]) AND vaccination[all]	820
5	inactivated[all] OR split-virion[all]	226263
6	#2 OR #3 OR #4	37339
7	#1 AND #5 AND #6	257
8	VaxigripTetra[all] OR "VaxigripTetra"[all] OR InfluvacTetra[all] OR "InfluvacTetra"[all]	12
9	#7 OR #8	261

Tabela 69. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	quadrivalent AND [embase]/lim	2822
2	'influenza vaccine'/exp AND [embase]/lim	32181
3	'influenza vaccination'/exp AND [embase]/lim	17685
4	(antiinfluenza OR 'anti influenza') AND vaccination AND [embase]/lim	497
5	(inactivated OR 'split virion') AND [embase]/lim	63083
6	#2 OR #3 OR #4	37035
7	#1 AND #5 AND #6	293
8	(VaxigripTetra OR 'VaxigripTetra' OR InfluvacTetra OR 'InfluvacTetra') AND [embase]/lim	18
9	#7 OR #8	301

Tabela 70. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	quadrivalent	849
2	influenza vaccine	4120
3	influenza vaccination	3319

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
4	(antiinfluenza or anti-influenza) and vaccination	74
5	inactivated or split-virion	3489
6	#2 or #3 or #4	4638
7	#1 and #5 and #6	190
8	VaxigripTetra OR "VaxigripTetra" OR InfluvacTetra OR "InfluvacTetra"	12
9	#7 OR #8	195

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

17.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

17.10.1 Badanie porównujące szczepionkę VaxigripTetra z brakiem szczepienia – Pepin 2019

Tabela 71. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Pepin 2019*.

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)			
Metodyka			
Rodzaj badania	badanie kliniczne z randomizacją		
Zaślepienie	Zaślepienie obejmowało badacza oceniającego punkty końcowe oraz rodziców opiekunów dziecka w grupach QIV i PBO (osoba podająca szczepionkę nie była zaślepiena), a w grupach IIV3-1 i IIV3-2 nie zastosowano zaślepienia.		
Skala Jadad	5/5	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	nie podano (badanie prowadzone w 9 państwach)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	do końca października (Azja i Afryka) lub kwietnia (Europa i Ameryka łacińska) następującego po zaszczepieniu		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Oszacowano, że do osiągnięcia 80% mocy statystycznej do stwierdzenia skuteczności szczepionki potrzeba około 553 możliwych do oceny przypadków zachorowania na grypę. Założono, że skuteczność badanej szczepionki wynosi 45% dla szczepów wirusa podobnych do zastosowanych w szczepionce oraz 0% dla innych szczepów. Przyjęto skorygowany jednostronny alfa = 0,001247, dolną granicę przedziału ufności dla skuteczności szczepionki > 20% dla co najmniej jednego głównego punktu końcowego oraz alokację pacjentów 1:1 do grup QIV i PBO. Uwzględniając ogólny odsetek zachorowań w populacji narażonej na poziomie 9% dla wystąpienie grypy w grupie PBO i zakładając, że 90% zrekrutowanych pacjentów będzie mogło być ocenionych w odniesieniu do głównego punktu końcowego oszacowano, że potrzebnych będzie 8536 pacjentów do osiągnięcia 553 oczekiwanych przypadków zachorowania na grypę możliwych do oceny.</p> <p>Zaplanowano dwie analizy <i>interim</i>: jedną po stwierdzeniu 200 przypadków zachorowań na grypę, a drugą po wystąpieniu 375 przypadków. Druga z nich nie została przeprowadzona ze względu na wykazanie skuteczności szczepionki podczas pierwszej analizy <i>interim</i>. Rekrutacja pacjentów miała być zakończona, jeśli którakolwiek analiza <i>interim</i> wykazała skuteczność szczepionki czterowalentnej, jeśli moc predykcyjna do wykazania skuteczności badanej szczepionki (głównego punktu końcowego) na koniec trwającego sezonu grypowego była wystarczająco wysoka lub gdy prawdopodobieństwo wykazania skuteczności szczepionki na końcu badania była zbyt niska.</p>		
Analiza statystyczna	Przedziały ufności obliczoną metodą dokładną przy założeniu dwumianowej dystrybucji liczby przypadków w każdej grupie zależnie od całkowitej liczby przypadków. Oba pierwszorzędowe punkty końcowe były ocenione przy założeniu jednostronnego nominalnego alfa 0,0015, z czego wynikał 97-procentowy dwustronny przedział ufności. Dla każdego z tych punktów końcowych skuteczność uznawano za wykazaną, jeśli dolna granica 97% CI była > 20%.		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) wywołanej przez szczepy wirusa grypy podobne do zastosowanych w badanej szczepionce <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p>		

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

- skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną w badaniu RT-PCR) (wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz przez szczepy wirusa grypy podobne do zastosowanych w badanej szczepionce)
- skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną w hodowli wirusa) (wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz przez szczepy wirusa grypy podobne do zastosowanych w badanej szczepionce)
- skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) wywołanej przez poszczególne szczepy wirusa
- dodatkowe wskaźniki skuteczności szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę: skuteczność w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego, ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, wizytą w szpitalu, hospitalizacją, absenteizmem rodzica i zastosowaniem antybiotyków
- immunogenność szczepionki
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory**Rodzaj szczepionki****QIV****Szczepionka czterowalentna**

zawierająca szczepy:

sezony SH 2014 i NH
2014/2015:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/Texas/50/2012 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
- B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata)

sezony SH 2015 i NH
2015/2016:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/South Australia/55/2014 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)

B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata)

PBOPreparat **solii fizjologicznej****IIV3-1****Szczepionka trójwalentna** zawierająca szczepy:

sezon NH 2014/2015:

- A/California/7/2009 (H1N1)
 - A/Texas/50/2012 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)

IIV3-2**Szczepionka trójwalentna** zawierająca szczepy:

sezon NH 2014/2015:

- A/California/7/2009 (H1N1)
 - A/Texas/50/2012 (H3N2)
- B/Massachusetts/02/2012

Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Były to szczepionki inaktywowane, zawierające rozszczepiony wirion i nie zawierały tiomersalu.

Sposób stosowania

Pacjenci otrzymywali dwa wstrzyknięcia (domięśniowo lub głęboko podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego lub uda) 0,5 ml przydzielonej szczepionki w odstępie 28 dni.

Grupy QIV i PBO:

Losowo wybrana podgrupa pacjentów otrzymująca odpowiedni preparat w sezonie 2014/2015 została wybrana do powtórnego zastosowania szczepionki czterowalentnej w sezonie

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

2015/2016: 1 dawki 0,5 ml w przypadku grupy QIV i 2 dawek 0,5 ml w odstępie 28-dniowym w przypadku grupy PBO.

		Populacja										
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Zdrowe dzieci w wieku 6-35 miesięcy Dzieci w wieku < 24 miesiące musiały być donoszone (urodzone w ≥ 37 tygodniu ciąży) lub mieć urodzeniową masę ciała ≥ 2,5kg Dzieci nieszczepione wcześniej na grypę i nieprzechodzące wcześniej zakażenia wirusem grypy według rodziców lub opiekunów 											
	Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Umiarkowana lub ciężka ostra choroba lub zakażenie (w ocenie badacza) lub choroba przebiegająca z gorączką (temperatura ≥ 38,0°C) w dniu szczepienia Choroba przewlekła mogąca wpływać na przebieg lub możliwość ukończenia badania Stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności w ciągu 3 miesięcy przed badaniem Seropozytywność w kierunku zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV Stosowane lub planowane szczepienie od 2 tygodni przed pierwszą dawką szczepionki w badaniu do 2 tygodni po ostatniej dawce szczepionki w badaniu Stosowanie immunoglobulin lub preparatów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem Stosowanie leczenia immunosupresyjnego w ciągu 3 miesięcy przed badaniem Długoterminowa terapia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami (> 2 tygodnie bez przerwy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem) Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik preparatu lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę zawierającą którykolwiek z tych składników Małopłytkowość lub zaburzenia krwawienia lub stosowanie leków przeciwzakrzepowych stanowiących przeciwwskazanie do domięśniowego wstrzyknięcia szczepionki w ciągu 3 tygodni przed włączeniem 										
Charakterystyka populacji[^]	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD) [miesiące]	Obecność czynników ryzyka [^] powikłań związanych z grypą, n (%)	Grupa etniczna, n (%)					Region, n (%)			
				rasa biała	Azjatycka	rasa czarna lub Afroamerykanie	Indianie Amerykańscy ^{&} lub natywne ludy Alaski	natywne ludy Hawajów lub rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku	Afryka	Azja	Europa	Ameryka Łacińska
QIV N = 2721	1388 (51,0%)	19,7 (8,4)	30 (1,1%)	505 (18,6%)	1504 (55,3%)	261 (9,6%)	207 (7,6%)	0 (0,0%)	251 (9,2%)	1498 (55,1%)	528 (19,4%)	444 (16,3%)
PBO N = 2715	1425 (52,5%)	19,8 (8,4)	30 (1,1%)	507 (18,7%)	1504 (55,4%)	252 (9,3%)	205 (7,6%)	1 (<0,1%)	249 (9,2%)	1501 (55,3%)	523 (19,3%)	442 (16,3%)
Wyjściowe różnice między grupami		Według autorów grupy były dobrze zbalansowane względem wyróżnionych parametrów.										
Nie ukończyli głównego etapu badania												

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

Prze- pływ pa- cjentów	Rekru- tacja	Randomi- zacja [^]	Łącznie	SAEs niezwią- zane ze szczepie- niem	AEs nie- związane ze szczepie- niem	nieprze- strzeżenie proto- kołu badania	utrata z obser- wacji	decyzja pacjenta	Ukoń- czyli główny etap ba- dania	Losowo wy- brani do po- wtórnego szczepienia szczepionką czterowal- entną	Ukończyli etap powtór- nego szczepie- nia szczepio- nką cztere- rowalentną ^{&}
QIV		2721	162	5	3	62	32	60	2559	213	209
PBO	5806	2715	145	1	-	63	28	53	2570	41	41
IIV3-1		183	10	-	-	5	1	4	173	-	-
IIV3-2		186	7	-	-	2	-	5	179	-	-

SAEs (z ang. *serious adverse events*) – ciężkie zdarzenia niepożądane, AEs (z ang. *adverse events*) – zdarzenia niepożądane;

[^] 1 pacjent otrzymał dawkę preparatu placebo przed procesem randomizacji i przez to nie został przydzielony do żadnej z badanych grup;

[&] etapu tego nie ukończyło 4 pacjentów z grup QIV, z których 2 zakończyło badanie przez nieprzestrzeganie protokołu badania, a 2 zakończyło udział w badaniu przez swoją decyzję.

Wyniki

Analiza skuteczności

Skuteczność szczepionki

Punkt końcowy	QIV, n (%) N = 2489	PBO, n (%) N = 2491	Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez	-	-	% (97% CI)
dowolny wirus grypy typu A lub B	120 (4,82%)	245 (9,84%)	50,98 (37,36; 61,86)
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	24 (0,96%)	76 (3,05%)	68,40 (47,07; 81,92)
Grypa potwierdzona w badaniu RT-PCR spowodowana przez	-	-	% (95% CI)
dowolny wirus grypy typu A lub B	118 (4,74%)	243 (9,76%)	51,40 (39,20; 61,33)
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	24 (0,96%)	76 (3,05%)	68,40 (49,42; 80,91)
Grypa potwierdzona w hodowli wirusa spowodowana przez	-	-	-
dowolny wirus grypy typu A lub B	91 (3,66%)	214 (8,59%)	57,44 (45,36; 67,07)
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	22 (0,88%)	74 (2,97%)	70,25 (51,56; 82,40)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez szczep	-	-	-

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)					
dowolny wirus grypy typu A	65 (2,61%)		147 (5,90%)		55,75 (40,35; 67,47)
A(H1N1)	11 (0,44%)		44 (1,77%)		74,98 (50,77; 88,35)
A(H3N2)	53 (2,13%)		103 (4,13%)		48,50 (27,59; 63,75)
dowolny wirus grypy typu B	58 (2,33%)		106 (4,26%)		45,24 (23,88; 60,94)
B (linia Victoria)	12 (0,48%)		20 (0,80%)		39,95 (-28,98; 73,24)
B (linia Yamagata)	26 (1,04%)		63 (2,53%)		58,70 (33,81; 74,90)
Grupa wiekowa	QIV		PBO		Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>), % (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez dowolny wirus grypy typu A lub B					
6-11 miesięcy	32 (5,87%)	545	50 (9,04%)	553	35,06 (-3,23; 59,68)
12-23 miesięcy	43 (3,87%)	1111	116 (10,50%)	1105	63,13 (47,26; 76,64)
6-23 miesięcy	75 (4,53%)	1656	166 (10,01%)	1658	54,76 (40,24; 66,03)
24-35 miesięcy	47 (5,06%)	928	89 (9,54%)	933	46,91 (23,57; 63,53)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki					
6-11 miesięcy	5 (0,92%)	545	9 (1,63%)	553	43,63 (-87,30; 85,16)
12-23 miesięcy	9 (0,81%)	1111	46 (4,16%)	1105	80,54 (59,76; 91,63)
6-23 miesięcy	14 (0,85%)	1656	55 (3,32%)	1658	74,51 (53,55; 86,91)
24-35 miesięcy	12 (1,29%)	928	30 (3,22%)	933	59,78 (19,11; 81,25)
Formulacja VaxigripTetra	Sezon grypowy	QIV (N = 2489), n (%)	PBO (N = 2491), n (%)	Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>), % (95% CI)	
QIV preparat 1	SH 2014	61 (5,23%)	104 (8,89%)	41,20 (18,57; 57,85)	
	NH 2014/2015	14 (2,86%)	35 (7,07%)	59,59 (22,97; 79,92)	
	Ogółem	75 (4,53%)	139 (8,35%)	45,78 (27,70; 59,62)	
QIV preparat 2	SH 2015	19 (3,89%)	44 (8,96%)	56,55 (24,02; 76,04)	
	NH 2015/2016	26 (7,56%)	62 (18,51%)	59,16 (34,47; 75,21)	
	Ogółem	45 (5,41%)	106 (12,83%)	57,85 (39,73; 70,95)	
Punkt końcowy		QIV (N = 2489),	Punkt końcowy	QIV (N = 2489),	
Grypa spowodowana przez					
dowolny wirus grypy typu A lub B		122 (4,72%)	255 (9,84%)	52,03 (38,88; 65,26)	
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki		26 (1,01%)	85 (3,28%)	69,33 (49,79; 81,99)	

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

Grypa potwierdzona laboratoryjnie związana z			
ostрым zapaleniem ucha środkowego	5 (0,20%)	16 (0,64%)	31,28 (8,96;89,34)
ostрым zakażeniem dolnych dróg oddechowych	5 (0,20%)	23 (0,92%)	21,76 (6,46; 58,51)
Punkt końcowy	QIV (N = 2584),	Punkt końcowy	QIV (N = 2584),
Grypa potwierdzona laboratoryjnie związana z			
wizytą w szpitalu^	59 (2,3%)	145 (5,6%)	40,80 (29,62; 55,59)
hospitalizacją	3 (0,12%)	3 (0,12%)	Nie obliczono
absenteizmem rodzica	8 (0,3%)	27 (1,0%)	29,71 (11,66; 67,23)
zastosowaniem antybiotyków	43 (1,7%)	110 (4,2%)	39,20 (26,89; 56,24)

Immunogenność

Formulacja szczepionki	Szczep	N	miano wyjściow (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)
Sezon 2014/2015					
Afryka, półkula południowa 2014	A/H1N1	106	10,3 (7,36; 14,4)	445 (341; 581)	43,2 (33,6; 55,7)
	A/H3N2	106	16 (10,5; 24,4)	695 (538; 896)	43,4 (32,5; 57,9)
	B/Victoria	106	5,91 (5,12; 6,82)	416 (335; 516)	70,4 (57,5; 86,1)
	B/Yamagata	106	14 (9,84; 19,9)	969 (738; 1274)	69,2 (51,5; 93,0)
Azja, półkula południowa 2014	A/H1N1	142	15 (10,8; 21,0)	819 (677; 990)	54,5 (42,3; 70,2)
	A/H3N2	141	50,9 (33,8; 76,5)	1901 (1588; 2277)	37,4 (26,8; 52,1)
	B/Victoria	141	14,2 (10,4; 19,4)	1183 (966; 1450)	83,5 (66,2; 105)
	B/Yamagata	142	5,85 (5,26; 6,49)	1610 (1365; 1899)	275 (226; 335)
Europa, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	146	17,4 (12,0; 25,4)	609 (469; 791)	34,9 (26,5; 46,1)
	A/H3N2	146	11,7 (8,62; 15,8)	740 (593; 922)	63,4 (49,3; 81,6)
	B/Victoria	146	5,52 (5,01; 6,10)	511 (423; 617)	92,5 (75,9; 113)
	B/Yamagata	146	7,1 (5,99; 8,42)	783 (637; 962)	110 (86,2; 141)
Ameryka łacińska, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	302	15,3 (12,2; 19,2)	645 (548; 760)	42,2 (35,1; 50,7)
	A/H3N2	302	42,2 (31,9; 55,8)	1381 (1177; 1620)	32,7 (26,8; 40,1)
	B/Victoria	302	6,51 (5,78; 7,33)	632 (548; 729)	97,1 (84,9; 111)
	B/Yamagata	302	16,5 (13,5; 20,2)	1126 (970; 1307)	68,2 (56,5; 82,3)
Sezon 2015/2016					
Azja, półkula południowa 2015	A/H1N1	146	9,12 (7,04; 11,8)	559 (470; 666)	61,3 (50,1; 75,0)
	A/H3N2	146	19,5 (14,3; 26,6)	823 (637; 1063)	62,3 (53,9; 70,2)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)					
	B/Victoria	146	5,9 (5,17; 6,74)	629 (530; 747)	107 (91,2; 125)
	B/Yamagata	146	11,9 (9,25; 15,3)	972 (814; 1160)	81,7 (66,2; 101)
Europa, półkula północna 2015/2016	A/H1N1	135	13 (9,30; 18,2)	698 (579; 843)	53,6 (41,5; 69,2)
	A/H3N2	135	14 (10,7; 18,5)	517 (396; 676)	36,9 (31,7; 42,8)
	B/Victoria	135	5,1 (4,95; 5,27)	622 (539; 718)	122 (105; 142)
	B/Yamagata	135	10,9 (8,31; 14,3)	838 (699; 1004)	76,8 (61,9; 95,3)
Formulacja szczepionki	Szczep	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)		
Sezon 2014/2015					
Afryka, półkula południowa 2014	A/H1N1	106	94,3 (88,1; 97,9)		
	A/H3N2	106	93,4 (86,9; 97,3)		
	B/Victoria	106	99,1 (94,9; 100,0)		
	B/Yamagata	106	96,2 (90,6; 99,0)		
Azja, półkula południowa 2014	A/H1N1	142	92,3 (86,6; 96,1)		
	A/H3N2	141	90,1 (83,9; 94,5)		
	B/Victoria	141	97,2 (92,9; 99,2)		
	B/Yamagata	142	99,3 (96,1; 100,0)		
Europa, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	146	87,0 (80,4; 92,0)		
	A/H3N2	146	96,6 (92,2; 98,9)		
	B/Victoria	146	97,3 (93,1; 99,2)		
	B/Yamagata	146	96,6 (92,2; 98,9)		
Ameryka łacińska, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	302	92,4 (88,8; 95,1)		
	A/H3N2	302	88,7 (84,6; 92,1)		
	B/Victoria	302	99,0 (97,1; 99,8)		
	B/Yamagata	302	95,7 (92,8; 97,7)		
Sezon 2015/2016					
Azja, półkula południowa 2015	A/H1N1	146	97,9 (94,1; 99,6)		
	A/H3N2	146	99,3 (96,2; 100,0)		
	B/Victoria	146	99,3 (96,2; 100,0)		
	B/Yamagata	146	99,3 (96,2; 100,0)		
Europa, półkula północna 2015/2016	A/H1N1	135	92,6 (86,8; 96,4)		
	A/H3N2	135	97,0 (92,6; 99,2)		
	B/Victoria	135	100,0 (97,3; 100,0)		
	B/Yamagata	135	99,3 (95,9; 100,0)		

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

Analiza bezpieczeństwa

Kategoria	QIV		PBO	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Natychmiastowe nieprzewidywane& (unsolicited) zdarzenie niepożądane (< 30 min)	1/1614	<0,1% (0,0; 0,3)	2/1612	0,1% (0,0; 0,4)
związane ze szczepieniem	1/1614	<0,1% (0,0; 0,3)	1/1612	<0,1% (0,0; 0,3)
Spodziewana& (solicited) reakcja występująca ≤ 7 dni po szczepieniu	1017/1592	63,9% (61,5; 66,2)	921/1595	57,7% (55,3; 60,2)
występująca w miejscu szczepienia	635/1591	39,9% (37,5; 42,4)	508/1593	31,9% (29,6; 34,2)
ogólnoustrojowa	772/1592	48,5% (46,0; 51,0)	741/1595	46,5% (44,0; 48,9)
Niespodziewane& (unsolicited) zdarzenie niepożądane występujące ≤ 28 dni po szczepieniu	1044/1614	64,7% (62,3; 67,0)	1079/1612	66,9% (64,6; 69,2)
związane ze szczepieniem	91/1614	5,6% (4,6; 6,9)	96/1612	6,0% (4,9; 7,2)
prowadzące do zakończenia leczenia w ramach badania	3/1614	0,2% (0,0; 0,5)	0/1612	0,0% (0,0; 0,2)
Ciężkie zdarzenie niepożądane występujące ≤ 180 dni po szczepieniu	68/1614	4,2% (3,3; 5,3)	78/1612	4,8% (3,8; 6,0)
Zgon [^]	4/1614	0,2% (0,1; 0,6)	1/1612	<0,1% (0,0; 0,3)
Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania&	29/2718	1,1% (0,7; 1,5)	31/2711	1,1% (0,8; 1,6)

& przewidywane reakcje były zgłaszane przez rodziców lub opiekunów dziecka, a nieprzewidywane były stwierdzane przez badacza;

[^] żaden ze zgonów nie został uznany za związany ze szczepieniem;

& w tym anafilaksja, zespół Guillana-Barrego, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu, drgawki gorączkowe, drgawki niegorączkowe, małopłytkowość i zapalenie naczyń.

Uwagi

- W tabeli nie uwzględniono danych odnoszących się do populacji pacjentów przyjmujących szczepionkę trójwalentną oraz do wyników porównania immunogenności między szczepionką VaxigripTetra i szczepionką trójwalentną, gdyż nie były one przedmiotem zainteresowania niniejszego przeglądu ani nie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim

17.10.2 Badania na podstawie których oceniano immunogenność szczepionki VaxigripTetra

17.10.2.1 Cadorna-Carlos 2015

Tabela 72. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Cadorna-Carlos 2015*.

Badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z częściowym podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>) dla poszczególnych partii szczepionek; nie zastosowano zaślepienia dla porównania szczepionki czterowalentnej z trójwalentną		
Skala NICE	8/8	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	10 (6 w Australii i 4 na Filipinach)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Badanie przeprowadzono w okresie od marca do grudnia 2012 r., okres obserwacji w ocenie immunogenności pacjentów po podaniu szczepionki wynosił 21 dni; okres obserwacji w celu oceny bezpieczeństwa badanej interwencji wynosił 6 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano zaszczepienie IIV4 1980 uczestników (330 dzieci/młodzieży i 1705 dorosłych), co umożliwiłoby wykrycie rzeczywistej częstości występowania zdarzeń niepożądanych na poziomie 0,15% w całej populacji lub 0,90% u dzieci/młodzieży z 95% prawdopodobieństwem. Na podstawie symulacji oszacowano, że potrzeba 660 pacjentów dla każdej partii szczepionek IIV4, aby z 90% mocą testu i $\alpha = 5\%$ wykazać spójność kolejnych partii dla immunogenności		
Analiza statystyczna	Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przypisaną szczepionkę. 95% przedziały ufności dla GMT i GMTR (HAI i seroneutralizacja) obliczono za pomocą rozkładu mian po transformacji log ₁₀ testu t studenta		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena profilu bezpieczeństwa szczepionki w podgrupach dorosłych i dzieci <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunogenność ocenianych partii szczepionek ▪ ocena miana seroneutralizacji po zaszczepieniu u dzieci 		
Interwencja			
VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy:			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/California/07/2009, ▪ A/H3N2: A/Victoria/210/2009 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Florida/04/2006 			
TIV (B/Victoria): produkt Vaxigrip, szczepionka trójwalentna produkowana przez firmę Sanofi Pasteur, zawierająca antygeny zalecane przez WHO na sezon 2011/2012 dla półkuli północnej::			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ /H1N1: A/California/07/2009 ▪ A/H3N2: A/Victoria/210/2009 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 			

Badanie Cadorna-Carlos 2015

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 9-60 lat brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formułacji dla południowej półkuli (<i>Southern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2012 lub preparatem o formułacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2011-2012 w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania nadwrażliwość na jakąkolwiek szczepionkę przeciw grypie lub ciężka reakcja niepożądana (<i>serious adverse reaction</i>) rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub gorączka $\geq 38,0$ °C niedawna terapia immunosupresyjna, leczenie kortykosteroidami lub otrzymanie immunoglobulin krwi lub produktów krwiopochodnych ciąża lub laktacja kobiety mogące zajść w ciążę, które nie stosują odpowiednich środków zapobiegania ciąży

Charakterystyka populacji w wieku 9-17 lat

	Płeć, n (%)	Średni wiek (SD; zakres) [lata]	Rasa, n (%)
QIV N = 328	męska: 171 (52,1%) żeńska: 157 (47,9%)	13,1 (SD: 2,6; zakres: 9,0-17,9)	azjatycka: 250 (76,2%) biała: 73 (22,3%) inna: 5 (1,5%)
TIV N = 54	męska: 28 (51,9%) żeńska: 26 (48,1%)	13,7 (SD: 2,8; zakres: 9,1-17,9)	azjatycka: 41 (75,9%) biała: 12 (22,2%) inna: 1 (1,9%)

Przeptyw pacjentów w wieku 9-17 lat w próbie	Randomizacja do badania, n (%*)	Zaszczepieni, n (%*)	Wycofanie z badania (decyzja pacjenta), n (%*)	Wycofanie z badania (nieprzestrzeganie protokołu), n (%*)	Utraceni z badania, n (%*)	Zakończenie fazy aktywnej badania (dzień 21.), n (%*)	Naruszenie protokołu badania (<i>protocol violation</i>), n (%*)	Zakończenie całego badania, n (%)
QIV	330 (100%)	329 (99,7%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	329 (99,7%)	2 (0,6%)	327 (99,1%)
TIV	55 (100%)	55 (100%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	54 (98,2%)	1 (1,8%)	53 (96,4%)

Wyniki

Ocena immunogenności:

Dzieci (9-17 lat), n = 327:

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
	0	bd.	bd.	bd.	bd.
HAI GMT (95% CI)	21	1603,98 (1422,99; 1807,99)	1550,04 (1398,86; 1717,56)	1747,19 (1550,04; 1969,41)	3925,85 (3522,81; 4400,01)
GMTR (95% CI)	21/0	12,0 (10,2; 14,0)	7,5 (6,3; 8,9)	23,4 (19,6; 27,8)	19,4 (16,3; 23,2)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Badanie *Cadorna-Carlos 2015*

SCR (95% CI)	21/0	77,7 (72,8; 82,1)	61,8 (56,3; 67,1)	83,8 (79,3; 87,6)	84,8 (80,4; 88,5)
SPR (95% CI)	0	bd.	bd.	bd.	bd.
	21	98,8 (96,9; 99,7)	100,0 (98,9; 100,0)	99,4 (97,8; 99,9)	99,4 (97,8; 99,9)

Ocena bezpieczeństwa

Dzieci (9-17 lat):

- Spodziewane AEs (*solicited reactions*): 219*/329 (66,6% [95% CI: 61,2%; 71,6%])
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 189*/329 (57,33%)
- Niespodziewane AEs (*unsolicited reactions*): 58*/329 (17,6% 95% CI: 13,7; 22,2])
 - nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką: 6/329 (1,8%*)
- SAEs: 1/329 (0,3%)

Dane wykorzystanie w porównaniu pośrednim (QIV vs TIV; N = 328 vs N = 54 dla oceny immunogenności):

- GMT A/H1N1 (95% CI), ocena *non-inferiority*: 1603,98 (1422,99; 1807,99) vs 2003,38 (1594,86; 2545,40)
- GMT A/H3N2 (95% CI), ocena *non-inferiority*: 1550,04 (1398,86; 1717,56) vs 1717,56 (1262,43; 2336,77)
- GMT B/Victoria (95% CI), ocena *non-inferiority*: 1747,19 (1550,04; 1969,41) vs 1650,36 (1145,82; 2350,13)
- SAEs: 1/329 (0,30%) vs 0/55 (0,00%)
- Ból w miejscu podania: 178/329 (54,10%) vs 30/55 (54,55%)
- Zaczernienie: 37/329 (11,25%) vs 3/55 (5,45%)
- Opuchlizna: 43/329 (13,07%) vs 4/55 (7,27%)
- Stwardnienie: 28/329 (8,51%) vs 4/55 (7,27%)
- Siniaki: 7/329 (2,13%) vs 1/55 (1,82%)
- Gorączka: 10/329 (3,04%) vs 5/55 (9,09%)
- Ból głowy: 99/329 (30,09%) vs 13/55 (23,64%)
- Uczucie choroby, złe samopoczucie: 73/329 (22,19%) vs 9/55 (16,36%)
- Ból mięśni: 81/329 (24,62%) vs 7/55 (12,73%)
- Dreszcze: 14/329 (4,26%) vs 0/55 (0,00%)

Uwagi

- w próbie klinicznej oceniano efektywność szczepionek przeciw grypie: trójwalentnej inaktywowanej (IIV3, ang. *trivalent inactivated influenza vaccine* vs czterowalentnej inaktywowanej (IIV4, ang. *quadrivalent inactivated influenza vaccine*)- w niniejszej tabeli dla tego porównania zaprezentowano jedynie dane, które wykorzystano w porównaniu pośrednim, gdyż w głównej części raportu próbę opisano jako badanie jednoramienne (grupa TIV nie stanowiła poszukiwanego komparatora, a jedynie wspólny komparator, przez który porównano pośrednio produkty VaxigripTetra i InfluvacTetra)
- z badania opisano jedynie podgrupę dzieci i młodzieży w wieku 9-17 lat

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

17.10.2.2Lu 2016

Tabela 73. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Lu 2016.

Badanie Lu 2016	
Metodyka	
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy, bez randomizacji i zaślepienia

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Badanie Lu 2016			
Zaślepienie	Brak (<i>open-label</i>)		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	2 (Tajwan)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 21 ± 3 dni		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono z powodu braku grupy kontrolnej		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych		
	Oceniane punkty końcowe:		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ immunogenność ▪ bezpieczeństwo 		
Interwencja			
VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy:			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/California/7/2009, ▪ A/H3N2 A/Texas/50/2012 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 9-17 lat 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub zaplanowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie 3 tygodni po rozpoczęciu badania ▪ zaszczepienie przeciw grypie w ramach innej próby klinicznej w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub w ramach kampanii szczepień przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej (jak na przykład chemioterapia przeciwnowotworowa lub radioterapia) w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik, w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ zgłoszona w wywiadzie seropozytywność wobec wirusa HIV lub WZW typu C ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnika szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ rozpoznanie lub podejrzenie małopłytkowości ▪ zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania ▪ alkoholizm lub uzależnienie od narkotyków ▪ obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji 		

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Badanie Lu 2016

- umiarkowana lub ciężka (*severe*) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38,0$ °C) w dniu podania szczepionki
- ciąża lub laktacja
- pacjentki aktywne seksualnie, mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży

Charakterystyka populacji	Płeć, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Przedział wiekowy, n (%)	Rasa, n (%)
QIV, N = 100	męska: 54 (54%) żeńska: 46 (46%)*	13,4 (2,9)	9-11 lat: 35* (35%) 12-17 lat: 65 (65%)*	azjatycka: 100 (100%)
Przepływ pacjentów w próbie [^]	Zaszczepieni, n (%)		Zakończenie badania, n (%)	
QIV (ogółem)	100 (100%)		100 (100%)	

Wyniki

Ocena skuteczności, N = 100

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	257 (204; 324)	382 (301; 484)	186 (139; 250)	497 (366; 674)
	21	589 (498; 697)	782 (649; 944)	856 (702; 1045)	1654 (1352; 2024)
GMTR (95% CI)	21/0	2,29 (1,93; 2,71)	2,05 (1,76; 2,39)	4,59 (3,63; 5,81)	3,33 (2,57; 4,31)
SCR (95% CI)	21/0	24,0 (16,0; 33,6)	20,0 (12,7; 29,2)	48,0 (37,9; 58,2)	39,0 (29,4; 49,3)
SPR (95% CI)	0	95,0 (88,7; 98,4)	97,0 (91,5; 99,4)	85,0 (76,5; 91,4)	94,0 (87,4; 97,8)
	21	100,0 (96,4; 100,0)	99,0 (94,6; 100,0)	100,0 (96,4; 100,0)	100,0 (96,4; 100,0)

Ocena bezpieczeństwa

- Spodziewane AEs (*solicited reactions*): bd.
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 57/100 (57,0%)
- Niespodziewane nieciężkie AEs (*unsolicited reactions*): 17/100 (17,0%*)
 - nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką: 0/100 (0,0%*)
- SAEs: 0/100 (0,0%*)

Uwagi

-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

17.10.2.3Ojeda 2019

Tabela 74. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Ojeda 2019.

Badanie Ojeda 2019			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, bez zaślepienia (z uwagi na kryteria włączenia do niniejszego raportu, próba została opisana jako badanie jednoramienne, oceniające QIV)		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	8/8	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	3 (Meksyk)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 28 dni		
Oszacowanie wielkości próby	Badacze nie przeprowadzili oficjalnego oszacowania wielkości próby. Zaplanowano włączenie 180 pacjentów do każdej z grup (60 pacjentów w wieku 6-35 miesięcy, 60 pacjentów w wieku 3-8 lat oraz 60 pacjentów w wieku 9-17 lat), aby zapewnić liczbę uczestników $n \geq 50$ w każdej z grup		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych		
Punkty końcowe	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunogenność ▪ bezpieczeństwo 		
Interwencja			
VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy:			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek od 6 miesięcy do 17 lat 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku pacjentów w wieku 9-17 lat: przyjęcie sezonowej szczepionki przeciw grypie w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ w przypadku pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 8 lat: przyjęcie jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie od momentu urodzenia lub potwierdzona laboratoryjnie przebyta grypa ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub zaplanowane otrzymanie jakiegokolwiek innej szczepionki w ciągu 4 tygodni po ostatnim podaniu ocenianej interwencji ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu 		

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Badanie Ojeda 2019

- rozpoznanie małopłytkowości, zaburzeń krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania
- obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji
- umiarkowana lub ciężka (*severe*) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą (≥ 38 °C) w dniu podania szczepionki
- ciąża lub laktacja
- pacjentki aktywne seksualnie, mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży

Charakterystyka populacji (QIV)	Płeć, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]
Dzieci w wieku 6-35 miesięcy, N = 60	męska: 33 (55,0%) żeńska: 27 (45,0%)	0,85 (0,84)
Dzieci w wieku 3-8 lat, N = 28	męska: 18 (64,3%) żeńska: 10 (35,7%)	4,46 (1,69)
Dzieci w wieku 9-17 lat, N = 61	męska: 34 (55,7%) żeńska: 27 (44,3%)	12,4 (2,62)

Przeptyw pacjentów w próbie	Randomizacja, n (%*)	Wycofanie z badania przed zaszczepieniem, n (%*)	1. podanie szczepionki, n (%*)	Wycofanie z badania po 1. podaniu, n (%*)	Utraceni z obserwacji po 1. podaniu, n (%*)	Wycofanie z badania po 1. podaniu (nieprze-strzeżenie protokołu), n (%*)	2. podanie szczepionki, n (%*)	Zakończenie badania (po ostatnim podaniu [^]), n (%*)
Dzieci w wieku 6-35 miesięcy	60 (100%)	2 (3,3%)	58 (96,7%)	3 (5,0%)	1 (1,7%)	0 (0%)	54 (90,0%)	54 (90,0%)
Dzieci w wieku 3-8 lat	28 (100%)	0 (0%)	28 (100%)	1 (3,6%)	0 (0%)	2 (7,1%)	25 (89,3%)	25 (89,3%)
Dzieci w wieku 9-17 lat	61 (100%)	0 (0%)	61 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	61 (100%)
Ogółem	149 (100%)	2 (1,3%)	147 (98,7%)	4 (2,7%)	1 (0,7%)	2 (1,3%)	79 (53,0%)	140 (94,0%)

Wyniki

Ocena skuteczności

Dzieci w wieku 6-35 miesięcy, n = 54

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	10,34 (6,54; 16,08)	9,96 (6,96; 14,86)	7,05 (5,26; 9,67)	7,44 (6,09; 9,01)
	28	243,38 (156,49; 378,52)	283,95 (188,76; 416,58)	192,74 (135,83; 266,75)	246,45 (190,35; 324,46)
GMTR (95% CI)	28/0	23,62 (15,41; 36,04)	26,32 (17,14; 39,93)	25,89 (17,79; 38,31)	32,69 (22,75; 46,95)
SCR (95% CI)	28/0	78,96 (65,29; 89,02)	88,22 (75,76; 95,60)	88,10 (75,77; 95,60)	90,12 (78,72; 96,82)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Badanie Ojeda 2019

Dzieci w wieku 3-8 lat, n = 25

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	46,52 (20,99; 101,32)	86,56 (38,04; 200,45)	20,62 (9,55; 45,31)	54,93 (24,99; 124,99)
	28	658,59 (432,79; 984,81)	1074,83 (712,53; 1635,59)	506,59 (279,48; 926,32)	1084,27 (744,38; 1593,23)
GMTR (95% CI)	28/0	14,22 (7,85; 25,45)	12,28 (6,01; 25,02)	24,59 (15,19; 40,04)	19,73 (10,87; 36,36)
SCR (95% CI)	28/0	91,87 (74,05; 98,98)	72,18 (50,73; 88,00)	92,17 (74,07; 99,00)	84,00 (64,03; 95,66)

Dzieci w wieku 9-17 lat, n = 61

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	239,80 (167,93; 351,46)	247,20 (179,24; 349,94)	153,95 (104,13; 227,61)	197,21 (141,75; 274,36)
	28	1304,42 (1040,65; 1683,91)	1254,39 (100,74; 1572,37)	1768,02 (1350,54; 2255,00)	1428,99 (1170,13; 1775,50)
GMTR (95% CI)	28/0	5,15 (3,64; 7,74)	4,93 (3,31; 7,20)	11,41 (7,74; 16,60)	7,42 (4,82; 10,66)
SCR (95% CI)	28/0	54,39 (40,98; 67,39)	49,17 (36,17; 62,31)	73,85 (60,98; 84,30)	60,85 (47,58; 73,19)

Ocena bezpieczeństwa

Dzieci w wieku 6-35 miesięcy

- Spodziewane AEs (*solicited reactions*): 32/64 (59,3%, 95% CI: 45,0; 72,4)
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 26/54 (48,1%, 95% CI: 34,3; 62,2)
 - uogólnione: 25/54 (46,3%, 95% CI: 32,6; 60,4)
- Niespodziewane natychmiastowe AEs (*unsolicited reactions*): 0/58 (0,0%, 95% CI: 0,0; 6,2)
- Niespodziewane nieciężkie AEs (*unsolicited reactions*): 25/58 (43,1%, 95% CI: 30,2; 56,8)
- Niespodziewane AEs związane ze szczepionką:
 - nieciężkie: 0/58 (0,0%, 95% CI: 0,0; 6,2)
 - nieciężkie w miejscu iniekcji: 0/58 (0,0%, 95% CI: 0,0; 6,2)
 - nieciężkie uogólnione: 0/58 (0,0%, 95% CI: 0,0; 6,2)
- SAEs: 0/58 (0,0%, 95% CI: 0,0; 6,2)

Dzieci w wieku 3-8 lat

- Spodziewane AEs (*solicited reactions*): 19/27 (70,4%, 95% CI: 49,8; 86,2)
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 16/27 (59,3%, 95% CI: 38,8; 77,6)
 - uogólnione: 15/27 (55,6%, 95% CI: 35,3; 74,5)
- Niespodziewane natychmiastowe AEs (*unsolicited reactions*): 0/28 (0,0%, 95% CI: 0,0; 12,3)
- Niespodziewane nieciężkie AEs (*unsolicited reactions*): 9/28 (32,1%, 95% CI: 15,9; 52,4)
- Niespodziewane AEs związane ze szczepionką:
 - nieciężkie: 0/28 (0,0%, 95% CI: 0,0; 12,3)
 - nieciężkie w miejscu iniekcji: 0/28 (0,0%, 95% CI: 0,0; 12,3)
 - nieciężkie uogólnione: 0/28 (0,0%, 95% CI: 0,0; 12,3)

Badanie Ojeda 2019

- SAEs: 0/28 (0,0%, 95% CI: 0,0; 12,3)

Dzieci w wieku 9-17 lat

- Spodziewane AEs (*solicited reactions*): 50/61 (82,0%, 95% CI: 70,0; 90,6)
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 42/61 (68,9%, 95% CI: 55,7; 80,1)
 - uogólnione: 35/61 (57,4%, 95% CI 44,1; 70,0)
- Niespodziewane natychmiastowe AEs (*unsolicited reactions*): 1/61 (1,6%, 95% CI: 0,0; 8,8)
- Niespodziewane nieciężkie AEs (*unsolicited reactions*): 8/61 (13,1%, 95% CI: 5,8; 24,2)
- Niespodziewane AEs związane ze szczepionką:
 - nieciężkie: 1/61 (1,6%, 95% CI: 0,0; 8,8)
 - nieciężkie w miejscu iniekcji: 0/61 (0,0%, 95% CI: 0,0; 5,9)
 - nieciężkie uogólnione: 1/61 (1,6%, 95% CI: 0,0; 8,8)
- SAEs: 0/61 (0,0%, 95% CI: 0,0; 5,9)

Uwagi

- w próbie klinicznej oceniano efektywność czterowalentnej szczepionki inaktywowanej VaxigripTetra w podaniu z jednorazowej ampułkostrzykawki oraz wielorazowej ampułki z dodatkiem tiomersalu jak konserwantu; na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki jedynie dla podania z jednorazowej ampułkostrzykawki, gdyż druga grupa nie stanowiła poszukiwanego komparatora

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ pacjenci w wieku 9-17 lat zgodnie z protokołem otrzymali 1 podanie szczepionki.

17.10.2.4 Pepin 2016

Tabela 75. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Pepin 2016.

Badanie Pepin 2016			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	22 (4 w Polsce, 11 w Finlandii, 4 w Meksyku, 3 w Tajwanie)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 28 dni		
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano włączenie 1225 pacjentów: 875 do grupy QIV i 175 do każdej z grup stosujących TIV (nie opisane w niniejszym raporcie). Przy jednostronnym $\alpha = 2,5\%$, marginesie nono-inferiority 1,5 i odchyleniu standardowym logarytmu dziesiątego miana transformowanego 0,6 dla szczepów A i 0,5 dla szczepów B oraz wyników od 80% pacjentów w każdej z grup, moc statystyczna w analizie pierwotnej (<i>non-inferiority</i>) oszacowano na 98,6% dla każdego szczepu A i 96,7% dla każdego szczepu B. Odnośnie oceny bezpieczeństwa, prawdopodobieństwo zaobserwowania jakiegokolwiek AE grupie QIV wynosiło w przybliżeniu 95% przy założeniu rzeczywistej częstości na poziomie 0,34%		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych		
Punkty końcowe	Główny punkt końcowy:		

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Badanie *Pepin 2016*

- równoważność swoistych odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez IIV4 w porównaniu z IIV3-1 i IIV3-2

Dodatkowy punkt końcowy:

- bezpieczeństwo

Interwencja

VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy:

- A/H1N1: A/California/7/2009,
- A/H3N2: A/Texas/50/2012
- B/Victoria: B/Brisbane/60/2008
- B/Yamagata: B/Massachusetts/02/2012

TIV (B/Victoria): produkt Vaxigrip, szczepionka trójwalentna produkowana przez firmę Sanofi Pasteur, zawierająca antygeny zalecane przez WHO na sezon 2013/2014 na półkuli północnej :

- A/H1N1: A/California/7/2009,
- A/H3N2: A/Texas/50/2012
- B/Victoria: B/Brisbane/60/2008

TIV (B/Yamagata): eksperymentalny produkt, szczepionka trójwalentna produkowana przez firmę Sanofi Pasteur, zawierająca antygeny zalecane przez WHO na sezon 2013/2014 na półkuli północnej :

- A/H1N1: A/California/7/2009,
- A/H3N2: A/Texas/50/2012
- B/Yamagata: B/Massachusetts/02/2012

Populacja

Kryteria włączenia	Populacja		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 3-8 lat 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed 1. podaniem szczepionki lub zaplanowane otrzymanie jakiegokolwiek innej szczepionki w ciągu 4 tygodni po ostatnim podaniu ocenianej interwencji ▪ przyjęcie sezonowej szczepionki przeciw grypie w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ rozpoznanie lub podejrzenie małopłytkowości ▪ zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania, co wyklucza podanie domięśniowe ▪ obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą (≥ 38.0 °C) w dniu podania szczepionki 		
Charakterystyka populacji	Płeć, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Badanie Pepin 2016

QIV, N = 863	męska: 426 (49,4%) żeńska: 437 (50,6%)	5,11 (1,67)	azjatycka: 141 (16,3%) mieszana: 411 (47,6%) biała/kaukaska: 311 (36,0%) rdzenni mieszkańcy danego regionu (<i>primed</i>): 388 (45,0%)
TIV (B/Victoria), N = 175	męska: 111 (63,4%) żeńska: 64 (36,6%)	5,24 (1,68)	azjatycka: 30 (17,1%) mieszana: 82 (46,9%) biała/kaukaska: 63 (36,0%) rdzenni mieszkańcy danego regionu (<i>primed</i>): 82 (46,9%)
TIV (B/Yamagata), N = 169	męska: 78 (46,2%) żeńska: 91 (53,8%)	5,18 (1,66)	azjatycka: 27 (16,0%) mieszana: 83 (49,1%) biała/kaukaska: 59 (34,9%) rdzenni mieszkańcy danego regionu (<i>primed</i>): 78 (46,2%)

Przepływ pacjentów w próbie	Randominizacja, n (%)	Zaszczepieni, n (%*)	Wycofanie z badania po 1. podaniu (decyzja pacjenta), n (%*)	Przerwanie badania z powodu SAEs, n (%*)	Zakończenie badania (1. podanie), n (%*)	2. podanie szczepionki, n (%*)	Wycofanie z badania po 2. podaniu (nieprzestrzeżenie protokołu), n (%*)	Wycofanie z badania po 2. podaniu (decyzja pacjenta), n (%*)	Utraceni z obserwacji po 2. podaniu, n (%*)	Zakończenie badania (2. podanie), n (%*)	Zakończenie badania (po obu podaniach), n (%*)
QIV (ogółem)	887 (100%)	884 (99,7%)	7 (0,8%)	1 (0,1%)	386 (43,5%)	491 (55,4%)	2 (0,2%)	12 (1,4%)	1 (0,1%)	478 (53,9%)	864 (97,4%)
TIV (B/Victoria)	181 (100%)	181 (100%)	1 (0,6%)	0 (0%)	81 (44,8%)	99 (54,7%)	0 (0%)	4 (2,2%)	1 (0,6%)	94 (51,9%)	175 (96,7%)
TIV (B/Yamagata)	174 (100%)	173 (99,4%)	2 (1,1%)	0 (0%)	76 (43,7%)	96 (55,2%)	0 (0%)	2 (1,1%)	1 (0,6%)	93 (53,4%)	169 (97,1%)

Wyniki

Ocena immunogenności, N = 863[^]

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	142 (125; 161)	209 (182; 240)	61,6 (54,3; 69,8)	46,3 (40,9; 52,4)
	56	971 (896; 1052)	1568 (1451; 1695)	1050 (956; 1154)	1173 (1078; 1276)
GMTR (95% CI)	56/0	6,86 (6,24; 7,53)	7,49 (6,72; 8,35)	17,1 (15,5; 18,8)	25,3 (22,8; 28,2)
SCR (95% CI)	56/0	65,7 (62,4; 68,9)	64,8 (61,5; 68,0)	84,8 (82,3; 87,2)	88,5 (86,2; 90,6)
SPR (95% CI)	0	76,4 (73,4; 79,2)	78,1 (75,2; 80,8)	60,8 (57,5; 64,1)	51,7 (48,3; 55,1)
	56	98,7 (97,7; 99,4)	99,8 (99,2; 100,0)	98,7 (97,7; 99,4)	99,4 (98,7; 99,8)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Badanie Pepin 2016

Ocena bezpieczeństwa

- Spodziewane AEs (*solicited reactions*): 622/882 (70,5% [95% CI: 67,4; 73,5])
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 550/882 (62,4% [95% CI: 59,1; 65,6]); w stopniu 3.: 5,7%
- Niespodziewane AEs (*unsolicited reactions*): 367/884 (41,5% [95% CI: 38,2; 44,8]); w stopniu 3.: 2,0%
 - nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką: 29/884 (3,3% [95% CI: 2,2; 4,7]); w stopniu 3.: 0,2%
- SAEs: 10/884 (1,1% [95% CI: 0,5; 2,1])^{^^}

Dane wykorzystanie w porównaniu pośrednim (QIV vs TIV [łączone, chyba, że zaznaczono inaczej]; N = 863 vs N = 344 dla oceny immunogenności):

- GMT A/H1N1 (95% CI), ocena *non-inferiority*: 971,00 (896,00; 1052,00) vs 1141,00 (1006,00; 1295,00)
- GMT A/H3N2 (95% CI), ocena *non-inferiority*: 1568,00 (1451,00; 1695,00) vs 1746,00 (1551,00; 1964,00)
- GMT B/Victoria (95% CI), ocena *non-inferiority*: (863 vs 175): 1050,00 (956,00; 1154,00) vs 1132,00 (931,00; 1376,00)
- GMT B/Yamagata (95% CI), ocena *non-inferiority*: (863 vs 169): 1170,00 (1076,00; 1273,00) vs 1206,00 (1000,00; 1455,00)
- SAEs: 4/884 (0,45%) vs 1/354 (0,28%) lub 10/884 (1,13%) vs 10/884 (1,13%)
- Ból w miejscu podania: 498/882 (56,46%) vs 196/354 (55,37%)
- Zaczernienie: 180/882 (20,41%) vs 79/354 (22,32%)
- Opuchlizna: 181/882 (20,52%) vs 71/354 (20,06%)
- Stwardnienie: 71/354 (20,06%) vs 50/354 (14,12%)
- Siniaki: 51/882 (5,78%) vs 22/354 (6,21%)
- Gorączka: 74/879 (8,42%) vs 23/353 (6,52%)
- Ból głowy: 227/882 (25,74%) vs 68/354 (19,21%)
- Uczucie choroby, złe samopoczucie: 271/882 (30,73%) vs 100/354 (28,25%)
- Ból mięśni: 251/882 (28,46%) vs 95/354 (26,84%)
- Dreszcze: 99/882 (11,22%) vs 32/354 (9,04%)

Uwagi

- w próbie klinicznej oceniano efektywność szczepionek przeciw grypie: trójwartentnej inaktywowanej (IIV3, ang. *trivalent inactivated influenza vaccine*) vs czterowalentnej inaktywowanej (IIV4, ang. *quadrivalent inactivated influenza vaccine*) – w niniejszej tabeli dla tego porównania zaprezentowano jedynie dane, które wykorzystano w porównaniu pośrednim, gdyż w głównej części raportu próbę opisano jako badanie jednoramienne (grupa TIV nie stanowiła poszukiwanego komparatora, a jedynie wspólny komparator, przez który porównano pośrednio produkty VaxigripTetra i *InfluvacTetra*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ ocena skuteczności obejmowała dane pacjentów po 2 podaniach szczepionki;

^^ w publikacji przedstawiono dwie różne wartości dotyczące tego SAEs raportowanych w ciągu 28 dni od podania szczepienia; drugi wynik wskazywał na wystąpienia SAEs u 0,5% pacjentów.

17.10.3 Badanie na podstawie których oceniano skuteczność w rzeczywistej praktyce klinicznej – Stuurman 2020 (projekt DRIVE)

Tabela 76. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Stuurman 2020*.

Badanie <i>Stuurman 2020</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Publikacja prezentowała opis projektu DRIVE, w którym w analizowanych sezonach grypowych przeprowadzono badania kliniczno-kontrolne typu TND (<i>test-negative design</i>) oraz populacyjną próbę kohortową		
Skala NICE	-	Klasyfikacja AOTMIT	IIIE i IVC
Liczba ośrodków	TND: wieloośrodkowe (liczba zależna od analizowanego sezonu grypowego) Populacyjne kohortowe: 5 rejestrów	Sponsor	Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (grant nr 777363)
Okres obserwacji	Określony sezon grypowy		
Oszacowanie wielkości próby	Nie zdefiniowano		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności poszczególnych szczepionek przeciw grypie 		
Interwencja			
<ul style="list-style-type: none"> TND: różne szczepionki przeciw grypie dostępne w określonym, analizowanym sezonie grupowym, w tym VaxigripTetra Populacyjne kohortowe: VaxigripTetra lub Fluenz Tetra 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<p>TND:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby w wieku ≥ 6 miesięcy, u których w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej stwierdzono choroby grypopodobne (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) zgodnie z definicją ECDC lub ostre zakażenie dróg oddechowych o ciężkim przebiegu w ramach hospitalizacji (SARI, z ang. <i>severe acute respiratory infection</i>), zgodnie z definicją IMOVE + 2017/18 i u których pobrano wymaz do potwierdzenia laboratoryjnego grypy w ciągu < 8 dni po wystąpieniu objawów przypadki i kontrole były dopasowywane z uwagi na tydzień epidemiologiczny (ten sam lub następny) oraz wiek <p>Populacyjno-kohortowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby w wieku od 6 miesięcy do 6 lat i > 65 lat – dane pochodziły z 5 rejestrów państwowych (<i>Population Information System, National Vaccination Register, National Infectious Diseases Register, Register of Primary Health Care Visits, Care Register for Health Care</i>) przypadki były definiowane tylko na podstawie laboratoryjnego potwierdzenia grypy, a nie w oparciu o kryteria kliniczne 		
Kryteria wykluczenia	<p>TND:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby, u których stwierdzono przeciwwskazania do wykonania szczepienia przeciw grypie lub takie, u których w tym samym sezonie grypowym już potwierdzono jej wystąpienie 		

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Badanie Stuurman 2020

- dodatkowo w badaniach prowadzonych w szpitalach wykluczano osoby, które były hospitalizowane w ciągu < 48 godzin przed wystąpieniem objawów, a także u których objawy wystąpiły w ciągu ≥ 48 godzin po przyjęciu do szpitala

Populacyjno-kohortowe:

- nie zdefiniowano

Charakterystyka populacji	Nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat charakterystyk pacjentów, którzy otrzymali VaxigripTetra
----------------------------------	--

Wyniki

Badania TND (populacja 6 miesięcy-17 lat)

Sezon grypowy 2018/2019		Sezon grypowy 2019/2020	
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala
			VE – dowolny wirus grypy (95% CI): 28% (-73; 73) (1260 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 13)
VE – dowolny wirus grypy (95% CI): 48% (-24; 80) (1514 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 12)	VE – dowolny wirus grypy (95% CI): -138% (-1168; 79) (1317 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	VE – dowolny wirus grypy (95% CI): 61% (38; 77) (2198 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 50)	VE – wirus grypy typu A (95% CI): -68% (-416; 77) (1003 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 13)
VE – wirus grypy typu A (95% CI): 48% (-25; 80) (1511 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 12)	VE – wirus grypy typu A (95% CI): -136% (-1163; 78) (1315 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	VE – wirus grypy typu A (95% CI): 54% (20; 75) (1588 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 27)	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): 55% (-254; 94) (517 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)
VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): -24% (-388; 97) (1167 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): -268% (-2375; 40) (722 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): 48% (6; 72) (1377 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 19)	VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI): -286% (-1181; 82) (862 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 9)
VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI): 12% (-126; 65) (829 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 9)	VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI): -80% (-6001; 96) (359 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	VE – wirus grypy B (95% CI): 63% (28; 84) (1536 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 23)	VE – wirus grypy B (95% CI): 66% (-69; 93) (563 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)
		VE – wirus grypy B (95% CI): 53% (5; 80) (1312 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 16)	VE – wirus grypy BVictoria (95% CI): 22% (-295; 85) (500 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)

Fińskie badanie populacyjne (populacja dzieci od 6 miesięcy do 6 lat)

Sezon grypowy 2018/2019	Sezon grypowy 2019/2020
-------------------------	-------------------------

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Badanie *Stuurman 2020*

VE – dowolny wirus grypy:
53,7% (95% CI: 43,3; 62,2)

VE – wirus grypy typu A:
54% (95% CI: 43,6; 62,4)

VE - dowolny wirus grypy:
70,6% (95% CI: 56,1; 80,4)

VE - wirus grypy typu A:
70,6% (95% CI: 54,3; 81,0)

VE - wirus grypy typu B:
64,4% (95% CI: 11,6; 85,6)

Uwagi

- celem projektu DRIVE jest stworzenie sieci jednostek prywatno-publicznych, umożliwiającej ocenę rocznej skuteczności konkretnych (*brand-specific*) szczepionek przeciw grypie. Program powstał jako odpowiedź na wytyczne EMA wymagających od producentów poszczególnych szczepionek przeciw grypie corocznej oceny ich skuteczności. Badanie te są przeprowadzane przez partnerów publicznych projektu DRIVE, a następnie pisemne opinie stworzone przez niezależny komitet naukowy są przekazywane przez producentów szczepionek skupionych w ramach Europejskiej Federacji Przemysłu i Stowarzyszeń Farmaceutycznych (EFPIA, z ang. *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*)
- w publikacji *Stuurman 2020* odnaleziono odnośnik do strony internetowej www.drive-eu.org, na której przedstawiono szersze dane projektu DRIVE, dotyczące sezonów grypowych 2017/2018, 2018/2019 i 2019/2020 (*DRIVE 2018/2019*, *DRIVE 2018/2019* i *DRIVE 2019/2020*)- w raporcie przedstawiającym wyniki skuteczności szczepionek przeciwko grypie w sezonie 2017/2018 nie odnaleziono osobnych informacji dla produktu VaxigripTetra stosowanego w populacji dzieci, dane z pozostałych raportów dla VaxigripTetra przedstawiono
- badacze w publikacji *Stuurman 2020* (która odnosiła się do danych z sezonu 2018/2019 analizowanych w ramach projektu DRIVE) wskazali, że z powodu niewystarczającej liczby analizowanych przypadków nie można uzyskać miarodajnych wyników w ocenie pod względem poszczególnych grup wiekowych czy ze względu na rodzaj szczepionki

17.10.4 Badania na podstawie których oceniano bezpieczeństwo w rzeczywistej praktyce klinicznej

17.10.4.1 Gandhi-Banga 2019

Tabela 77. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Gandhi-Banga 2019*.

Badanie <i>Gandhi-Banga 2019</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne oceniające rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) na sezon 2017/2018		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IIIB
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (12 w Wielkiej Brytanii i 1 w Irlandii)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 7 dni. EPSS zakończył się, gdy rozdano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę (+ 2 tygodnie na zgłoszenie przez pacjenta) lub 2 miesiące po pierwszych szczepieniach (w tym 6 tygodni na dystrybucję karty raportu o bezpieczeństwie + 2 tygodnie na zgłoszenie pacjenta), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych.		
Oszacowanie wielkości próby	Obecne tymczasowe wytyczne dotyczące EPSS dla sezonowych szczepionek przeciw grypie w UE wymagają, aby system był w stanie wykryć ADRs zwykle spodziewane (tj. z częstością $\geq 1\%$). Aby zapewnić $>99\%$ prawdopodobieństwo uzyskania ≥ 1 raportu o danym typowym AR, do dystrybucji przeznaczono 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę.		
Punkty końcowe	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bezpieczeństwo 		
Interwencja			
Vaxigrip - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV), domięśniowa, zawierająca rozszczepiony wirion, zawierająca szczepy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 	Infanza 15 µg - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV-ID), śródskórna, zawierająca szczepy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 	VaxigripTetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV), zawierająca rozszczepiony wirion, domięśniowa, zawierająca szczepy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013 	
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie sprecyzowano – w badaniu opisano wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) szczepionki na grypę na sezon 2017/2018. Osobom szczepionym na grypę przysyłano karty raportu bezpieczeństwa. Do udziału w badaniu pracownicy służby zdrowia zostali wybrani na podstawie ich zdolności do szczepienia przeciw grypie różnych grup wiekowych, ich doświadczenia w wykonywaniu EPSS oraz ich chęci do udziału i zaszczepienia badanymi szczepionkami. Pracownicy służby zdrowia rozprowadzali papierowe karty raportu bezpieczeństwa osobom (lub uczestnikom w wieku <18 lat, ich rodzicom lub opiekunom prawnym) zaszczepionym TIV, TIV-ID lub 		

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Badanie Gandhi-Banga 2019

QIV i codziennie zapisywali informacje o szczepieniach każdego uczestnika za pomocą elektronicznego systemu przechwytywania danych.

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie sprecyzowano
Charakterystyka populacji (QIV)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozdysponowano 957 kart oceny bezpieczeństwa osobom otrzymującym QIV, w tym 4 u dzieci w wieku 6-12 lat i 6 u dzieci w wieku 13-17 lat; dzieciom w wieku 3-5 lat nie dostarczono żadnych kart raportu bezpieczeństwa ▪ Prawie wszyscy uczestnicy (98,2%) zaszczepieni TIV lub QIV byli w wieku ≥ 18 lat, a wszyscy uczestnicy zaszczepieni TIV-ID byli w wieku ≥ 60 lat (zgodnie ze wskazaniem)
Przebieg pacjentów w próbie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osobom zaszczepionym przeciw grypie pomiędzy 20 września a 3 listopada 2017 r. szczepionką TIV-ID dystrybuowano 979 kart raportu o bezpieczeństwie (<i>safety report cards</i>), 1005 osobom otrzymującym TIV i 957 osobom otrzymującym QIV; ze względu na błędy podczas dystrybucji, nie uzyskano planowanych 1000 kart raportów bezpieczeństwa dla szczepionki TIV-ID i QIV

Wyniki

Ocena bezpieczeństwa u dzieci w wieku 6 miesięcy do 17 lat

- Wszystkie AR o znanym początku wystąpiły w ciągu 7 dni po szczepieniu
 - Po szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ciężkich (*serious*) ADRs
 - Nie zgłoszono żadnych ADRs u 10 uczestników w wieku od 3 do 17 lat
- Kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie różniły się od tych udokumentowanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla QIV
 - Zdarzenia raportowane w czasie 7 dni po podaniu szczepionki:

Dzieci w wieku 3-5 lat – nie dostarczono żadnych kart raportu bezpieczeństwa

Dzieci w wieku 6-12 lat – dostarczono 4 karty raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania

Dzieci w wieku 13-17 lat – dostarczono 6 kart raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania

Uwagi

- Badanie oceniające rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. *Enhanced Passive Safety Surveillance*)
 - Ocena bezpieczeństwa obejmowała jedną partię TIV-ID, dziewięć partii TIV i osiem partii QIV
- Badanie dotyczyło populacji otrzymującej szczepienie przeciw grypie, bez względu na wiek, jednak na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono tylko wyniki oceny bezpieczeństwa szczepionki czterowalentnej VaxigripTetraTM podanej dzieciom
- Uczestnicy zostali poinstruowani, aby zgłaszać wszelkie podejrzone ADRs, zwłaszcza te, które wystąpiły w ciągu pierwszych 7 dni po podaniu szczepionki, dzwoniąc na specjalny, bezpłatny numer telefonu podany na karcie zgłoszenia bezpieczeństwa. Raporty zgłoszone przez każdego uczestnika zostały zebrane za pomocą systemu elektronicznego Information Request Management System i zostały potwierdzone przez ustrukturyzowany wywiad telefoniczny. Wszystkie zdarzenia zgłaszane spontanicznie przez uczestników lub personel medyczny uznawano za podejrzone ADRs (tj. związane ze szczepieniem), chyba że uczestnicy konkretnie oświadczyli, że uważają, iż zdarzenia nie były ze sobą powiązane lub że można wykluczyć związek przyczynowy. Od uczestników ani pracowników służby zdrowia nie wymagano oceny związku przyczynowego.
- Rozpoczęcie EPSS zaczęło się w momencie rozpoczęcia rutynowych szczepień przeciwko grypie w sezonie epidemicznym grypy 2017/2018 w wybranych ośrodkach badawczych. EPSS zakończył się, gdy rozdano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę (+ 2 tygodnie na zgłoszenie przez pacjenta) lub 2 miesiące po pierwszych szczepieniach (w tym 6 tygodni na dystrybucję karty raportu o bezpieczeństwie + 2 tygodnie na zgłoszenie pacjenta), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

17.10.4.2 Serradell 2020

Tabela 78. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Serradell 2020.

Badanie Serradell 2020			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne oceniające rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) na sezon 2018/2019		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IIIB
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (10 w Danii i 8 w Finlandii)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 7 dni. EPSS zakończył się, gdy rozdano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę (+ 2 tygodnie na zgłoszenie przez pacjenta) lub 2 miesiące po pierwszych szczepieniach (w tym 6 tygodni na dystrybucję karty raportu o bezpieczeństwie + 2 tygodnie na zgłoszenie pacjenta), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych.		
Oszacowanie wielkości próby	Obecne tymczasowe wytyczne dotyczące EPSS dla sezonowych szczepionek przeciw grypie w UE wymagają, aby system był w stanie wykryć ADRs zwykle spodziewane (tj. z częstością $\geq 1\%$). Aby zapewnić $>99\%$ prawdopodobieństwo uzyskania ≥ 1 raportu o danym typowym AR, do dystrybucji przeznaczono 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę.		
Punkty końcowe	Oceniane punkty końcowe ■ bezpieczeństwo		
Interwencja			
Vaxigrip - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV), domięśniowa, zawierająca rozszczepiony wirion, zawierająca szczepy: <ul style="list-style-type: none"> ■ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ■ A/H3N2: A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 ■ B/Victoria: B/Colorado/06/2017 		VaxigripTetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV), zawierająca rozszczepiony wirion, domięśniowa, zawierająca szczepy: <ul style="list-style-type: none"> ■ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ■ A/H3N2: A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 ■ B/Victoria: B/Colorado/06/2017 ■ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013 	
Populacja			
Kryteria włączenia	■ Nie sprecyzowano – w badaniu opisano wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) szczepionki na grypę na sezon 2018/2019. Osobom szczepionym na grypę przysyłano karty raportu bezpieczeństwa. Do udziału w badaniu pracownicy służby zdrowia zostali wybrani na podstawie ich zdolności do szczepienia przeciw grypie różnych grup wiekowych, ich doświadczenia w wykonywaniu EPSS oraz ich chęci do udziału i zaszczepienia badanymi szczepionkami. Pracownicy służby zdrowia rozprawdzali papierowe karty raportu bezpieczeństwa osobom (lub uczestnikom w wieku <18 lat, ich rodzicom lub opiekunom prawnym) zaszczepionym TIV lub QIV i codziennie zapisywali informacje o szczepieniach każdego uczestnika za pomocą elektronicznego systemu przechwytywania danych.		
Kryteria wykluczenia	■ Nie sprecyzowano		

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Badanie *Serradell 2020*

Charakterystyka populacji (QIV)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozdysponowano 996 kart oceny bezpieczeństwa osobom otrzymującym QIV, w tym 7 u dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat, 10 u dzieci w wieku 6-12 lat i 5 u dzieci w wieku 13-17 lat ▪ Wszyscy uczestnicy zaszczepieni TIV byli w wieku ≥ 18 lat, większość uczestników zaszczepionych QIV (95,5%) było w wieku 18-65 lat, 2,2% (n =) była w wieku 6 miesięcy do 17 lat, 2,3% (n = 23) była w wieku >65 lat
Przebieg pacjentów w próbie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osobom zaszczepionym przeciw grypie pomiędzy 1 a 30 października 2018 r. szczepionką TIV w Danii dystrybuowano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie (<i>safety report cards</i>) i a osobom zaszczepionym pomiędzy 3 października a 14 listopada 2018 r. szczepionką QIV w Finlandii dystrybuowano 996 kart raportu o bezpieczeństwie

Wyniki

Ocena bezpieczeństwa u dzieci w wieku 6 miesięcy do 17 lat

- Większość ADRs o znanym początku wystąpiły w ciągu 7 dni po szczepieniu, zwykle tego samego dnia lub następnego dnia po podaniu szczepionki; wszystkie ADRs o znanym czasie trwania ustąpiły, większość w nich w czasie 3 dni od momentu wystąpienia
 - Większość AEs specjalnego zainteresowania o znanym nasileniu było łagodnych
 - Nie odnotowano ciężkich (*serious*) ADRs po podaniu QIV
- ADRs raportowano u 2 uczestników spośród 10 dzieci w wieku od 6-12 lat (tkliwość wskazująca na bóle mięśni w obu przypadkach), u 1 uczestnika spośród 5 dzieci w wieku 13-17 lat (ból głowy, nieżyt nosa i przekrwienie błony śluzowej nosa); nie raportowano żadnych ADRs u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat
- Kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie różniły się od tych udokumentowanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla QIV
 - Zdarzenia raportowane w czasie 7 dni po podaniu szczepionki:

Dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat – dostarczono 7 kart raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania;

Dzieci w wieku 6-12 lat – dostarczono 10 kart raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania;

Dzieci w wieku 13-17 lat – dostarczono 5 kart raportu bezpieczeństwa;

≥ 1 AR: n = 1 (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]), raportowano 2 ADRs (40,0% [95% CI: 5,3; 85,3]);

≥ 1 AE specjalnego zainteresowania: n = 1 (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]), raportowano 1 AE specjalnego zainteresowania (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6])

Uwagi

- Badanie dotyczyło populacji otrzymującej szczepienie przeciw grypie, bez względu na wiek, jednak na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono tylko wyniki oceny bezpieczeństwa szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra™ podanej dzieciom

17.10.4.3 Chabanon 2021

Tabela 79. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Chabanon 2021*.

Badanie <i>Chabanon 2021</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne oceniające rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) na sezon 2019/2020		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	8/8	Klasyfikacja AOTMiT	IIIB

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Badanie *Chabanon 2021*

Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (8 w Finlandii)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 7 dni. EPSS zakończył się, gdy rozdano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę (+ 2 tygodnie na zgłoszenie przez pacjenta) lub 2 miesiące po pierwszych szczepieniach (w tym 6 tygodni na dystrybucję karty raportu o bezpieczeństwie + 2 tygodnie na zgłoszenie pacjenta), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych.		
Oszacowanie wielkości próby	Obecne tymczasowe wytyczne dotyczące EPSS dla sezonowych szczepionek przeciw grypie w UE wymagają, aby system był w stanie wykryć ADRs zwykle spodziewane (tj. z częstością $\geq 1\%$). Aby zapewnić $>99\%$ prawdopodobieństwo uzyskania ≥ 1 raportu o danym typowym AR, do dystrybucji przeznaczono 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę.		
Punkty końcowe	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> ▪ bezpieczeństwo 		
Interwencja			
VaxigripTetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV), zawierająca rozszczepiony wirion, domięśniowa, zawierająca szczepy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Brisbane/02/2018 ▪ A/H3N2: A/Kansas/14/2017 ▪ B/Victoria: B/Colorado/06/2017 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie sprecyzowano – w badaniu opisano wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) szczepionki na grypę na sezon 2019/2020. Osobom szczepionym na grypę przysyłano karty raportu bezpieczeństwa. Do udziału w badaniu pracownicy służby zdrowia zostali wybrani na podstawie ich zdolności do szczepienia przeciw grypie różnych grup wiekowych, ich doświadczenia w wykonywaniu EPSS oraz ich chęci do udziału i zaszczepienia badanymi szczepionkami. Pracownicy służby zdrowia rozprawdzali papierowe karty raportu bezpieczeństwa osobom (lub uczestnikom w wieku <18 lat, ich rodzicom lub opiekunom prawnym) zaszczepionym QIV i codziennie zapisywali informacje o szczepieniach każdego uczestnika za pomocą elektronicznego systemu przechwytywania danych. 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie sprecyzowano 		
Charakterystyka populacji (QIV)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozdysponowano 939 kart oceny bezpieczeństwa osobom otrzymującym QIV, w tym 1 u dzieci w wieku 6 miesięcy do 6 lat, 7 u dzieci w wieku 6-13 lat i 9 u dzieci w wieku 13-17 lat ▪ Większość uczestników zaszczepionych QIV (94,2%) było w wieku 18-65 lat, 1,8% była w wieku 6 miesięcy do 18 lat, 3,9% (n = 37) była w wieku >65 lat 		
Przeływ pacjentów w próbie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osobom zaszczepionym przeciw grypie pomiędzy 4 października a 26 listopada 2019 r. szczepionką QIV w Finlandii dystrybuowano 939 kart raportu o bezpieczeństwie (<i>safety report cards</i>) 		
Wyniki			
Ocena bezpieczeństwa u dzieci w wieku 6 miesięcy do 18 lat			

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Badanie *Chabanon 2021*

- Wszystkie ADRs o znanym początku wystąpiły w ciągu 7 dni po szczepieniu, zwykle tego samego dnia lub następnego dnia po podaniu szczepionki; wszystkie ADRs o znanym czasie trwania ustąpiły, większość w nich w czasie do 3 dni od momentu wystąpienia
- Większość AEs specjalnego zainteresowania o znanym nasileniu było łagodnych, umiarkowanych lub o nieznanym nasileniu; żadne nie było sklasyfikowane jako poważne (*severe*)
 - Nie odnotowano ADRs ciężkich (*serious*) ADRs po podaniu QIV
 - Nie odnotowano ADRs po podaniu QIV u dzieci w wieku 6 miesięcy do 18 lat
- Porównanie szczepionki QIV na sezon 2019/2020 z sezonem 2018/2019 wskazało na podobny profil bezpieczeństwa
 - Zdarzenia raportowane w czasie 7 dni po podaniu szczepionki:

Dzieci w wieku 6 miesięcy do 6 lat – dostarczono 1 kartę raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania (95% CI: 0,00; 97,50);

Dzieci w wieku 6-13 lat – dostarczono 7 kart raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania (95% CI: 0,00; 40,96);

Dzieci w wieku 13-18 lat – dostarczono 9 kart raportu bezpieczeństwa; nie zgłoszono żadnych ADRs ani AEs specjalnego zainteresowania (95% CI: 0,00; 33,63)

Uwagi

- Badanie dotyczyło populacji otrzymującej szczepienie przeciw grypie, bez względu na wiek, jednak na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono tylko wyniki oceny bezpieczeństwa szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra™ podanej dzieciom

17.10.5 Badanie wykorzystane w porównaniu pośrednim po stronie produktu InfluvacTetra – Vesikari 2020

Tabela 80. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Vesikari 2020.

Badanie Vesikari 2020			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R:2, B:2, W:1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	28 (Estonia, Finlandia, Niemcy, Węgry, Litwa, Polska)	Sponsor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbott Biologicals B.V. ▪ Mylan
Okres obserwacji	Immunogenność: 29 dni po pierwszej dawce (57 dni w przypadku osób otrzymujących 2 dawki) Bezpieczeństwo: do 7 dni od szczepienia („solicited” AEs); do 6 miesięcy dla ogólnej oceny bezpieczeństwa		
Oszacowanie wielkości próby	Uwzględnienie 1200 osób pozwoliło na wykrycie nie mniejszej skuteczności QIV względem TIV w zakresie oceny immunogenności z mocą $\geq 90\%$, oraz wykrycie wyższości względem niedopasowanych wariantów szczepionek TIV z mocą $\geq 98\%$, przy dopuszczeniu utraty 5% pacjentów z próby określonej protokołem		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przyjmując wartość $>0,66$ dla <i>non-inferiority</i> , oraz > 1 dla <i>superiority</i> dla dolnej granicy 95% przedziału ufności stosunku miana przeciwciał pomiędzy analizowanymi grupami (GMTR)		
Punkty końcowe	W tabeli przedstawiono jedynie wyniki dla punktów końcowych, które można było wykorzystać w porównaniu pośrednim: ocenie immunogenności wyrażonej przez ocenę stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu dla porównania QIV vs TIV (GMTR), oraz wyniki oceny bezpieczeństwa w zakresie uwzględnianym w porównaniu pośrednim		
Interwencja			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ QIV: InfluvacTetra, szczepionka czterowalentna, produkowana przez firmę Abbot Biologicals B.V., zawierała antygeny zalecane przez WHO na sezon grypy 2016/2017, zarówno dla wirusa z linii A, jak i wirusa z linii B Victoria oraz Yamagata ▪ TIV (B/Victoria): szczepionka trójwalentna, produkowana przez firmę Abbot Biologicals B.V. zawierająca antygeny dla wirusów A oraz wirusa B z linii Victoria ▪ TIV (B/Yamagata): szczepionka trójwalentna, produkowana przez firmę Abbot Biologicals B.V. zawierająca antygeny dla wirusów A oraz wirusa B z linii Yamagata 			
Szczepionki TIV również zawierały szczepy zalecane przez WHO na sezon grypy 2016/2017			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 3-17 lat ▪ stabilny stan zdrowia ▪ wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu przez rodziców lub legalnych opiekunów ▪ uwzględniono kobiety oraz mężczyzn ▪ w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę wymagano stosowania uznanej metody antykoncepcji na 30 dni przed przyjęciem szczepienia w ramach badania, ujemnego wyniku testu ciążowego z moczu w dniu szczepienia, oraz zgody na stosowanie uznanej metody antykoncepcji w trakcie badania 		
VaxigripTetra®	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia		

Badanie Vesikari 2020

Kryteria
wykluczenia

- gorączka lub inne objawy ostrej choroby lub zakażenia w dniu planowanego szczepienia
- alergie na składniki szczepionki
- uprzednie ciężkie reakcje niepożądane po podaniu jakiegokolwiek szczepionki przeciwko grypie
- zespół Guillain-Barre w wywiadzie
- otrzymanie innej szczepionki na grypę, lub zakażenie wirusem grypy potwierdzone laboratoryjnie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania
- stany zdrowia i inne choroby które, w ocenie lekarzy, mogły zagrażać bezpiecznemu udziałowi pacjenta w badaniu, lub mogły wpływać na uzyskane wyniki (np. zaburzenia krzepliwości krwi, ostre lub przewlekłe, istotne klinicznie schorzenia płuc, układu sercowo-naczyniowego, wątroby lub nerek)

Charakterystyka populacji	Płeć męska, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)
QIV, N = 402	209 (52,0%)	7,4 (4,0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Biała: 396 (98,5%) ▪ Azjatycka: 0 (0,0%) ▪ Czarna: 1 (0,2%) ▪ Inna: 5 (1,2%)
TIV B/Victoria N = 404	197 (48,8%)	7,7 (3,9)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Biała: 400 (99,0%) ▪ Azjatycka: 0 (0,0%) ▪ Czarna: 0 (0,0%) ▪ Inna: 4 (1,0%)
TIV B/Yamagata N = 394	215 (54,6%)	7,6 (3,9)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Biała: 390 (99,0%) ▪ Azjatycka: 1 (0,3%) ▪ Czarna: 0 (0,0%) ▪ Inna: 3 (0,8%)

Przeptyw pacjentów w próbie	Randomizacja	Przynajmniej 1 dawka szczepienia (ocena bezpieczeństwa)	Ukończenie badania	Populacja mITT	Populacja per-protocol
QIV	402	402 (100%)	399 (99,3%)	396 (98,5%)	388 (96,5%)
TIV B/Victoria	404	404 (100%)	403 (99,8%)	399 (98,8%)	393 (97,3%)
TIV B/Yamagata	394	394 (100%)	393 (99,7%)	389 (98,7%)	381 (96,7%)

Wyniki

Ocena skuteczności

Porównanie średniej geometrycznej miana przeciwciał QIV vs TIV

- Ocena *non-inferiority* (zgodne antygeny w szczepionkach):
 - H1N1: 548,9 (N = 388) vs 622,2 (N = 774); GMTR = 0,88 (95% CI 0,77; 1,02)
 - H2N3: 1150,0 (N = 388) vs 1194,0 (N = 774), GMTR = 0,96 (95% CI: 0,84; 1,11)
 - B/Victoria: 302,6 (N = 388) vs 364,0 (N = 393), GMTR = 0,83 (95% CI: 0,68; 1,02)
 - B/Yamagata: 277,6 (N = 388) vs 270,7 (N = 381), GMTR = 1,02 (95% CI: 0,84; 1,23)
- Ocena *superiority* (niezgodny antygen w szczepione TIV względem testowanego antygeny wirusa linii B):
 - B/Victoria: 306,7 (N = 396) vs 104,5 (N = 389), GMTR = 2,94 (95% CI: 2,38; 3,70)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

Badanie Vesikari 2020

- B/Yamagata: 280,8 (N = 396) vs 38,3 (N = 399), GMTR = 7,14 (95% CI: 5,88; 9,09)

W przeprowadzonych porównaniach wykazano zarówno nie mniejszą skuteczność szczepionki QIV vs TIV (dolna granica 95% CI > 0,55), a także wyższą skuteczność względem niedopasowanej szczepionki TIV (dolna granica 95% CI > 1).

Ocena bezpieczeństwa

- Reakcje miejscowe do 7 dni po szczepieniu QIV vs TIV:
 - Ból w miejscu podania: 238/402 (59,20%) vs 421/798 (52,76%)
 - Zaczerwienienie: 78/402 (19,40%) vs 133/798 (16,67%)
 - Opuchlizna: 54/402 (13,43%) vs 85/798 (10,65%)
 - Stwardnienie: 46/402 (11,44%) vs 81/798 (10,15%)
 - Zasinienie: 27/402 (6,72%) vs 36/798 (4,51%)
- Reakcje miejscowe do 7 dni po szczepieniu, QIV vs TIV,
 - Gorączka: 17/402 (4,23%) vs 21/798 (2,63%)
 - Ból głowy: 97/402 (24,13%) vs 168/798 (21,05%)
 - Złe samopoczucie (ang. *malaise*): 61/402 (15,17%) vs 99/798 (12,41%)
 - Ból mięśni: 60/402 (14,93%) vs 124/798 (15,54%)
 - Dreszcze: 18/402 (4,48%) vs 29/798 (3,63%)
- SAEs w okresie obserwacji do 6 miesięcy po szczepieniu, QIV vs TIV: 2/402 (0,50%) vs 4/798 (0,50%)

Uwagi

- W badaniu przedstawiono porównanie immunogenności TIV vs QIV, więc na potrzeby niniejszej analizy wyniki odwrócono, aby przedstawić efekt QIV vs TIV
- W tabeli przedstawiono wyniki tylko dla tych punktów końcowych, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim; dane odnośnie odsetka pacjentów z poszczególnymi AEs raportowanymi w ciągu 7 dni od szczepienia odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji

Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	22
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	22
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	22
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	23
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądu <i>Huang 2020</i> , który zawiera metaanalizy.....	29
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	32
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>Pepin 2019</i> włączonego do oceny efektywności i bezpieczeństwa VaxigripTetra.....	39
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Pepin 2019</i> (<i>Pepin 2019</i>).....	43
Tabela 9. Wynik oceny jakości badania <i>Pepin 2019</i> według skali Jadad.....	44
Tabela 10. Wynik oceny ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w ocenie punktów końcowych badania <i>Pepin 2019</i>	44
Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>Pepin 2019</i> (<i>Pepin 2019</i>).....	46
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka populacji badania <i>Pepin 2019</i> ; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019</i>).....	47
Tabela 13. Charakterystyka procedur stosowanych w badaniu <i>Pepin 2019</i> (<i>Pepin 2019</i>).....	49
Tabela 14. Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniu <i>Pepin 2019</i> (<i>Pepin 2019</i> , <i>Pepin 2019a</i>).....	50
Tabela 15. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podziale na metodę potwierdzenia zachorowania oraz wykryty szczep wirusa; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019</i>).....	51
Tabela 16. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w poszczególnych podgrupach wiekowych; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019a</i>).....	53
Tabela 17. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) w zależności od sezonu grypowego oraz formulacji szczepionki; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019</i>).....	54
Tabela 18. Skuteczność szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podgrupie wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019</i>).....	55
Tabela 19. Skuteczność szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu zachorowaniu na grypę związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego lub ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019a</i>).....	55
Tabela 20. Skuteczność szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu zachorowaniu na grypę związaną z wizytą w szpitalu, hospitalizacją, absenteizmem rodzica oraz zastosowaniem antybiotyków; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019a</i>).....	56
Tabela 21. Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu <i>Pepin 2019</i> ; QIV vs PBO (publikacja <i>Pepin 2019</i>).....	57
Tabela 22. Ocena skuteczności produktu VaxigripTetra (projekt DRIVE) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – raporty <i>DRIVE 2018/2019</i> i <i>DRIVE 2019/2020</i>	60

Tabela 23. Podsumowanie metodyki odnalezionych badań, wykorzystanych w ocenie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	65
Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra u dzieci w wieku 6 miesięcy do 18 lat, na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej.....	67
Tabela 25. Podsumowanie metodyki odnalezionych badań wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra.	70
Tabela 26. Przeływ pacjentów w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra.	70
Tabela 27. Kryteria selekcji w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra.	71
Tabela 28. Wybrane charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra.	74
Tabela 29. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach biorących udział w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra.	75
Tabela 30. Definicje poszczególnych punktów końcowych uwzględnianych w ocenie immunogenności oraz dostępność danych dla określonego punktu końcowego w poszczególnych badaniach.	77
Tabela 31. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR), populacja dzieci; badania <i>Cadorna-Carlos 2015, Lu 2016, Ojeda 2019, Pepin 2016</i>	78
Tabela 32. Średnia geometryczna miana przeciwciał oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR), populacja dzieci; badanie <i>Pepin 2019</i>	79
Tabela 33. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja dzieci.	81
Tabela 34. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja dzieci, badanie <i>Pepin 2019</i>	82
Tabela 35. Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja dzieci.	83
Tabela 36. Kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej według EMA oraz FDA.	84
Tabela 37. Spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki VaxigripTetra.	84
Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa, populacja dzieci; badania <i>Cadorna-Carlos 2015, Lu 2016, Ojeda 2019, Pepin 2016</i>	86
Tabela 39. Podsumowanie metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.	93
Tabela 40. Przeływ pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.	94
Tabela 41. Wyniki analizy ROB2 dla punktów końcowych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.	96
Tabela 42. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.	98

Tabela 43. Wybrane charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.	100
Tabela 44. Porównanie interwencji zastosowanych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.	103
Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego dla średniej geometrycznej miana przeciwciał (ocena <i>non-inferiority</i>), VaxigripTetra vs InfluvacTetra.	105
Tabela 46. Wyniki porównania pośredniego dla ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), VaxigripTetra vs InfluvacTetra.	109
Tabela 47. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia reakcji miejscowych w ciągu 7 dni od szczepienia, VaxigripTetra vs InfluvacTetra.	110
Tabela 48. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych w ciągu 7 dni od szczepienia, VaxigripTetra vs InfluvacTetra.	114
Tabela 49. Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dorosłych i osób starszych.....	120
Tabela 50. Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dzieci i młodzieży.....	121
Tabela 51. Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dzieci.	122
Tabela 52. Badania w toku oceniające VaxigripTetra.	127
Tabela 53. AEs odnotowane po szczepieniu szczepionką VaxigripTetra: natychmiastowe reakcje poszczepienne, oczekiwane zdarzenia niepożądane, nieoczekiwane zdarzenia niepożądane, ciężkie AEs i nie-ciężkie AEs.	128
Tabela 54. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	149
Tabela 55. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	151
Tabela 56. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	151
Tabela 57. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	152
Tabela 58. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	153
Tabela 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	153
Tabela 60. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	153
Tabela 61. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	154
Tabela 62. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	154
Tabela 63. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	157

Tabela 64. Wyniki oceny ROB2 dla badania <i>Cadorna-Carlos 2015</i>	164
Tabela 65. Wyniki oceny ROB2 dla badania <i>Pepin 2016</i>	166
Tabela 66. Wyniki oceny ROB2 dla badania <i>Vesikari 2020</i>	168
Tabela 67. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej włączonego przeglądu systematycznego.	170
Tabela 68. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	178
Tabela 69. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	178
Tabela 70. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	178
Tabela 71. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Pepin 2019</i>	180
Tabela 72. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Cadorna-Carlos 2015</i>	188
Tabela 73. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Lu 2016</i>	190
Tabela 74. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Ojeda 2019</i>	193
Tabela 75. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Pepin 2016</i>	196
Tabela 76. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Stuurman 2020</i>	200
Tabela 77. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Gandhi-Banga 2019</i>	203
Tabela 78. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Serradell 2020</i>	205
Tabela 79. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Chabanon 2021</i>	206
Tabela 80. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Vesikari 2020</i>	209

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	38
Wykres 2. Kohorty pacjentów włączone do badania <i>Pepin 2019</i> (<i>Pepin 2019</i>).....	42
Wykres 3. Wyniki analizy ROB2 dla badania <i>Pepin 2019</i>	46
Wykres 4. Wyniki analizy ROB2 dla punktów końcowych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InfluvacTetra.....	98
Wykres 5. Wyniki porównania pośredniego dla średniej geometrycznej miana przeciwciał (ocena <i>non-inferiority</i>), VaxigripTetra vs InfluvacTetra.....	108
Wykres 6. Wyniki porównania pośredniego dla ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), VaxigripTetra vs InfluvacTetra.....	110
Wykres 7. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia reakcji miejscowych w ciągu 7 dni od szczepienia, VaxigripTetra vs InfluvacTetra.....	113
Wykres 8. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych w ciągu 7 dni od szczepienia, VaxigripTetra vs InfluvacTetra.....	117

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD VaxigripTetra 2021** VaxigripTetra APD, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. miesiąca do 18. roku życia. Aestimo Kraków 2021.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- Cadorna-Carlos 2015** Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, Eizenberg P, Hall S, Dupuy M, Hutagalung Y, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: a randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine* 2015; 33(21):2485-2492
- Chabanon 2021** Chabanon AL, Wague S, Moureau A, Nissila M, Serradell L. Enhanced passive safety surveillance of the quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccine (IIV4) in Finland during the 2019/20 influenza season. *BMC Public Health* 2021; 21:358
- Choi 2018** Choi WS, Noh JY, Lee J, Choi JY, Lee JS, Kim MS, Kim HS, Bang J, Lavis N, Kim WJ. Immunogenicity and safety of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in adults 18-60 years of age in the Republic of Korea. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2018; 14(3):587-592
- ChPL VaxigripTetra 2020** Charakterystyka produktu leczniczego VaxigripTetra, uaktualnienie decyzją z 8 się. 2020 r. <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35346>. Data ostatniego dostępu: 10.03.2020 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Domachowska 2013** Domachowska JB, Pankow-Culot H, Bautista M, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis* 2013; 207(12):1878-1887
- DRIVE 2017/2018** Projekt DRIVE. Sezon 2017/2018. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2017-18-season/>. Data ostatniego dostępu: 25.02.2021
- DRIVE 2018/2019** Projekt DRIVE. Sezon 2018/2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2018-19-season/>. Data ostatniego dostępu: 25.02.2021
- DRIVE 2019/2020** Projekt DRIVE. Sezon 2019/2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2019-20-season/>. Data ostatniego dostępu: 25.02.2021
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on Influenza Vaccines. Non-clinical and Clinical Module. 21 July 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211324.pdf
Data ostatniego dostępu: 7 sierpnia 2020 r.
- EMA 2021** European Medicines Agency. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

- EudraVigilance 2021** European database of suspected adverse drug reaction report.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- FDA 2007** U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. May 2007.
Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Guidance-for-Industry--Clinical-Data-Needed-to-Support-the-Licensure-of-Seasonal-Inactivated-Influenza-Vaccines.pdf>
Data ostatniego dostępu: 7 sierpnia 2020 r.
- FDA 2021** Food and Drug Administration. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- FDA 2021a** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- Gandhi-Banga 2019** Gandhi-Banga S, Chabanon AL, Eymen C, Caroe T, Butler K, Moureau A. Enhanced passive safety surveillance of three marketed influenza vaccines in the UK and the Republic of Ireland during the 2017/18 season. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(9):2154-2158
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Greenberg 2014** Greenberg DP, Robertson CA, Landolfi VA, Bhaumik A, Senders SD, Decker MD. Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through 8 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(6):630-636
- Gresset-Bourgeois 2018** Gresset-Bourgeois V, Leventhal PS, Pepin S, Hollingsworth R, Kazek-Duret MP, De Bruijn I, Samson SI. Quadrivalent inactivated influenza vaccine (VaxigripTetra). *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(1):1-11
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Huang 2020** Huang C, Fu X, Zhou Y, Mi F, Tian G, Liu X, Wu J, Ding C, Yan D, Li L, Yang S. Comparison of the immunogenicity and safety of quadrivalent and tetravalent influenza vaccines in children and adolescents. *Vaccine* 2020; 38(6):1332-1344
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Langley 2013** Langley JM, Carmona Martinez A, Chatterjee A, Halperin SA, McNeil S, Reisinger KS, Aggarwal N, Huang LM, Peng CT, Garcia-Sicilia J, Salamanca de la Cueva I, Cabanas F, Trevino-Garza C, Rodríguez-Weber MA, de la O M, Chandrasekaran V, Dewé W, Liu A, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate: a phase III randomized controlled trial in children. *J Infect Dis* 2013; 208(4):544-553.
- Langley 2015** Langley JM, Wang L, Aggarwal N, Bueso A, Chandrasekaran V, Cousin L, Halperin SA, Li P, Liu A, McNeil S, Mendez LP, Rivera L, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and Reactogenicity of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Administered Intramuscularly to Children 6 to 35

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesięcy życia do ukończenia 24 miesięcy życia oraz od ukończenia 60 miesięcy życia do 18 roku życia

- Months of Age in 2012-2013: A Randomized, Double-Blind, Controlled, Multicenter, Multi-country, Clinical Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015; 4(3):242-251.
- Lee 2018** Lee J, Lee KY, Kim JH, Kim CS, Eun BW, Kim HM, Kim DH, Hong YJ, Choi YY, Jo DS, Ma SH, Kang JH. Safety and Immunogenicity of an Egg-Cultivated Quadrivalent Inactivated Split-virion Influenza Vaccine (GC3110A) in Healthy Korean Children: a Randomized, Double-blinded, Active-controlled Phase III Study. *J Korean Med Sci* 2018; 33(13):e100.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Lu 2016** Lu C-Y, Ferracin C, Chiu C-H, Lavis N, Huang C-H, Huang L-M. Immunogenicity and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children and adolescents in Taiwan: A phase III open-label trial. *Trails Vaccinology* 2016; 5:48-52
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- Montomoli 2018** Montomoli E, Torelli A, Manini I, Giancchetti E. Immunogenicity and Safety of the New Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine VaxigripTetra: Preliminary Results in Children ≥6 Months and Older Adults. *Vaccines (Basel)* 2018; 6(1)
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Ojeda 2019** Ojeda J, Arredondo JL, Salcedo P, Paredes-Paredes M, Dupuy M, Petit C, Chabanon AL, Rivas E, Gurunathan S, De Bruijn I, Pepin S. Immunogenicity and safety of a multi-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine in individuals aged 6 months to 17 years: a randomized phase III trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(6):1380-1384.
- Pepin 2013** Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2013; 31(47):5572-5578
- Pepin 2016** Pepin S, Szymanski H, Rochín Kobashi IA, Villagomez Martinez S, González Zamora JF, Brzostek J, Huang LM, Chiu CH, Chen PY, Ahonen A, et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: a phase III randomized controlled study. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016; 12(12):3072-3078
- Pepin 2017** Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora C et al. Efficacy, immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children from 6 to 35 months. Poster presented at: The Sixth ESWI Influenza Conference; 2017 Sep 10-13; Riga, Latvia.
- Pepin 2019** Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rivera-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martínón-Torres F, Papadopoulou-Alataki E, Theodoridou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019; 37(13):1876-1884
- Pepin 2019a** Pepin S, Samson SI, Alvarez FP, Dupuy M, Gresset-Bourgeois V, De Bruijn I. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza-associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019; 37(13):1885-1888.

- PRAC 2021** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights#minutes-section>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- Serradell 2020** Serradell L, Wagué S, Moureau A, Nissilä M, Chabanon A L. Enhanced passive safety surveillance of a trivalent and a quadrivalent influenza vaccine in Denmark and Finland during the 2018/2019 season. *Hum Vaccin Immunother* 2020;1-6
- Sesay 2018** Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Astruc B, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: a phase III randomized, double-blind clinical trial. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2018; 14(3):596-608
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stuurman 2020** Stuurman A L, Bollaerts K, Alexandridou M, Biccler J, Díez Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine* 2020; 38(41):6455-6463
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- Vesikari 2020** Vesikari T, Nauta J, Lapini G, Montomoli E, van de Witte S. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in children and adolescents: A phase III randomized study. *Int J Infect Dis* 2020; 92:29-37
- Wang 2016** Wang L, Chandrasekaran V, Domachowske JB, Li P, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in US Children 6-35 Months of Age During 2013-2014: Results From A Phase II Randomized Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5(2):170-179
- Wang 2017** Wang SY, Liu SZ, Chu K, Zhao Y, Zhu FC, Hu YM, Meng FY, Li JX, Luo L, Yang JY, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccines in participants ≥ 3 years of age: a double-blind, randomized, parallel-controlled phase III clinical trial in China. *Expert review of vaccines* 2017; 16(11):1155-1169
- WHO-UMC 2021** WHO Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess™.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.