

Analiza Problemu Decyzyjnego

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

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]

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.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Grypa (ICD-10: J09, J10, J11).....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	15
2.3 Rozpoznanie	18
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	20
2.5 Obraz kliniczny.....	22
2.6 Epidemiologia	24
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz jakość życia	29
2.8 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	32
2.9 Profilaktyka i leczenie grypy.....	35
2.9.1 Profilaktyka grypy	35
2.9.1 Wyszczepialność.....	40
2.9.2 Leczenie grypy.....	41
2.9.3 Wytyczne praktyki klinicznej	42
2.9.4 Wytyczne kliniczne krajowe	43
2.9.4.1 <i>Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR)</i>	43
2.9.4.2 <i>Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR)</i>	44
2.9.4.3 <i>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)</i>	46
2.9.4.4 <i>Stanowisko ekspertów FluForum</i>	46
2.9.4.5 <i>Stanowisko krajowego Konsultanta w dziedzinie pediatrii</i>	47
2.9.5 Wytyczne kliniczne zagraniczne	47
2.9.5.1 <i>World Health Organisation (WHO)</i>	47
2.9.5.2 <i>Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)</i>	48
2.9.5.3 <i>American Academy of Pediatrics</i>	49
2.9.5.4 <i>National Advisory Committee on Immunization (NACI)</i>	50
2.9.5.5 <i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)</i>	53

2.9.5.6	<i>Public Health England – Green Book</i>	53
2.9.5.7	<i>Australian Government Department of Health</i>	54
2.9.5.8	<i>Global Initiative for Asthma</i>	55
2.9.5.9	<i>American Academy of Emergency Medicine</i>	56
2.9.6	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	56
2.9.7	Refundacja w Polsce.....	59
3	Wybór populacji docelowej.....	63
4	Liczebność populacji docelowej.....	65
5	Opis ocenianej interwencji – VaxigripTetra.....	67
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego.....	67
5.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	71
6	Rekomendacji agencji HTA.....	71
6.1	Rekomendacje AOTMiT.....	71
6.2	Rekomendacje zagraniczne.....	72
7	Dobór komparatorów.....	75
8	Dobór punktów końcowych.....	77
9	Zakres analiz.....	80
9.1	Analiza kliniczna.....	80
9.2	Analiza ekonomiczna.....	82
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	82
10	Załączniki.....	84
10.1	Opis komparatora – Influvac Tetra.....	84
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	86
10.2	Szczepionki refundowane w Polsce w zapobieganiu grypy.....	87
10.3	Klasyfikacja siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych.....	89
10.3.1	<i>Kolegium Lekarzy Rodzinnych</i>	89
10.3.2	<i>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne</i>	89
10.4	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	90
	Spis Tabel.....	91
	Spis Wykresów.....	93
	Piśmiennictwo.....	94

Wykaz skrótów

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

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

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B poprzez czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia.

Problem zdrowotny

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez wirusy grypy typów A i B krążące w środowisku. Czynnikiem etiologicznym wywołującym zakażenie są wirusy grypy typu A, B lub C należące do rodziny *Orthomyxoviridae*. Epidemiczne zachorowania u ludzi wywołują typy A i B zbudowane z genomu (jednoniciowy, segmentowany RNA o ujemnej polarności), białkowego kapsydu posiadającego na swojej powierzchni białka (H i N) oraz otoczki lipoproteinowej. Sezony grypowe są bardzo zmienne. Mechanizm działania wirusa polega na wiązaniu się patogenu z komórkami nabłonkowymi górnych i dolnych dróg oddechowych poprzez wspomniane hemaglutyniny. Źródłem zakażenia jest najczęściej druga osoba, a infekcja szerzy się przede wszystkim drogą kropelkową – poprzez

wdychanie wydzieliny dróg oddechowych osób zakażonych, rozpylanej podczas kaszlu lub kichania.

Podstawę rozpoznania grypy stanowi dodatni wynik badania wirusologicznego potwierdzonego laboratoryjnie. Jednakże, w sezonie epidemicznym w warunkach ambulatoryjnych do postawienia rozpoznania wystarczają objawy kliniczne i badanie fizykalne, co jest zgodne z wytycznymi międzynarodowymi i krajowymi. W postawieniu rozpoznania pomocne jest stwierdzenie w morfologii krwi obwodowej leukopenii z limfocytozą.

Przebieg grypy na ogół jest łagodny, a objawy choroby ustępują samoistnie po ok. 3-7 dniach. W niektórych przypadkach kaszel i uczucie rozbicia mogą utrzymywać się ponad 2 tygodnie. U około 50% pacjentów zakażenie przebiega bezobjawowo. Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu i wystąpienia powikłań są: wiek (≥ 65 lat lub < 5 [zwłaszcza do 24 m.ż.]), ciąża (zwłaszcza II i III trymestr) i pierwsze dwa tygodnie połogu, znaczny stopień otyłość oraz niektóre choroby przewlekłe.

Obraz kliniczny grypy cechuje się nagłym wystąpieniem objawów ogólnych (początkowo dominujących), wśród których wyróżnia się gorączkę, uczucie zimna, znaczne osłabienie, ból głowy (najczęściej okolicy czołowej i zagałkowej), uczucie rozbicia, bóle mięśni oraz ogólne złe samopoczucie. Ponadto, zwykle po około 3 dniach choroby ujawniają się objawy ze strony układu oddechowego jak np. ból gardła, objawy nieżytu nosa (niezbyt nasilone) oraz suchy, męczący kaszel.

Według WHO, co roku na świecie choruje na pełnoobjawową grypę średnio ok. 20-30% dzieci i 5-10% dorosłych. Najczęściej zakażenia odnotowuje się w populacji pediatrycznej

w przedziale wiekowym 5-14 lat, natomiast grupę ryzyka ciężkiego przebiegu grypy stanowią dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat oraz przewlekle chore, szczególnie ze schorzeniami neurologicznymi upośledzającymi wentylację i utrudniającymi odkrztuszanie. Według danych WHO rocznie z powodu grypy umiera 290 000 – 650 000 osób na świecie. Śmiertelność wśród dzieci jest wyższa w przypadku grypy wywołanej wirusem typu B w porównaniu do typu A (1,1% vs 0,4%).

Stopień wyszczepialności populacji polskiej jest bardzo niski. W ostatnich latach obserwowano względnie stałą wyszczepialność na poziomie ok. 1% w grupach wiekowych 0-4 i 5-14 lat. W trwającym sezonie grypowym (2020/2021), wyszczepialność pacjentów pediatrycznych zwiększyła się do poziomu ok. 2% (OPZG 2021).

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Postępowanie profilaktyczne przeciwko rozprzestrzenianiu się zakażenia grypy obejmuje metody swoiste oraz nieswoiste. Do metod swoistych zalicza się szczepienia ochronne oraz profilaktykę farmakologiczną (oseltamiwir, zanamiwir). Wśród metod nieswoistych podkreśla się istotną rolę działalności Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej, izolacji chorych oraz stosowania środków ochrony osobistej (np. higiena rąk, maseczki). Algorytm postępowania w przypadku stwierdzenia grypy polega na leczeniu objawowym oraz leczeniu przyczynowym.

Autorzy odnalezionych wytycznych, zarówno krajowych jak i zagranicznych, zgodnie zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań w wieku od 6. miesiąca życia. W profilaktyce zachorowań na grypę zastosowanie znajdują szczepionki

inaktywowane oraz żywe. Większość towarzystw naukowych rekomenduje zastosowanie szczepionek inaktywowanych, jednak według niektórych ekspertów w grupie wiekowej 2-18 lat szczepionką pierwszego wyboru może być LAIV.

Aktualnie w Polsce refundacją objęte są trzy preparaty czterowalentnych szczepionek przeciwko grypie – VaxigripTetra, Fluenz Tetra i Influvac Tetra. Na uwagę zasługują dwie grupy wiekowe z niezaspokojonymi potrzebami zdrowotnymi, 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.

W podgrupie 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, jako komparator dla ocenianej interwencji należy przyjąć **brak szczepienia** (lub placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia). Dla podgrupy wiekowej **od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia**, biorąc pod uwagę niską wyszczepialność u dzieci, jako główny komparator w pierwszej kolejności również należy wskazać **brak szczepienia** (lub placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia). Dodatkowo można uwzględnić inną dostępną szczepionkę inaktywowaną **Influvac Tetra** (nieobjęta refundacją), która może być zastępowana refundowaną szczepionką VaxigripTetra.

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

Dobór populacji docelowej

Autorzy odnalezionych wytycznych, zarówno krajowych jak i zagranicznych, zgodnie zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań w wieku od 6. miesiąca życia. Podobnie zgodnie z danymi zawartymi w Programie Szczepień Ochronnych na rok 2021 r. szczepienie przeciwko grypie rekomendowane jest wszystkim dzieciom od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18. roku życia ze szczególnym uwzględnieniem populacji dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 60. miesiąca życia. Analizując aktualną sytuację refundacyjną szczepionek przeciwko grypie w Polsce na uwagę zasługują szczególnie dwie grupy wiekowe obarczone znacznym ryzykiem powikłań pogrypowych – dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia – dla których aktualnie żaden produkt nie jest objęty finansowaniem ze środków publiczny.

Celem raportu będzie wnioskowanie o rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla produktu VaxigripTetra o **czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce**, wśród których wyszczepialność w Polsce jest bardzo niska. 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.

Oceniana interwencja

Produktu leczniczy VaxigripTetra stanowi czterowalentną, inaktywowaną szczepionkę przeciwko grypie, która po raz pierwszy została dopuszczona do obrotu na terenie UE w 2016 r. Szczepionka zapewnia wytworzenie przeciwciał przeciwko hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO. Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce w czynnym uodpornieniu dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz **dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia**, oraz biernym uodpornieniu niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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).

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

- **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*):** Vaxigrip Tetra - szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV);
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** Brak szczepienia przeciw grypie, placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia (TIV – jako wspólny komparator w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim z Influvac Tetra – w populacji od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia); Influvac Tetra – w populacji od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia; Porównanie pośrednie: Influvac Tetra (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, zapalenie 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 chorych w formie pełnotekstowej; Porównanie pośrednie: badania z randomizacją porównujące Influvac Tetra z TIV lub placebo.

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

Analiza ekonomiczna

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

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

porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego VaxigripTetra w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika

refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego VaxigripTetra w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym VaxigripTetra jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego VaxigripTetra w wykazie leków refundowanych stosowanych w celu czynnego uodparniania dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18. roku życia).

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu VaxigripTetra. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów szczepienia przeciwko grypie. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych szczepionek we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej

oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B poprzez czynne uodpornienie dzieci w wieku od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia.

2 Opis problemu zdrowotnego

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

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez wirusy grypy typów A i B krążące w środowisku. Choroba występuje sezonowo – na półkuli północnej sezon grypowy trwa zwykle około 3 miesięcy i przypada na okres od października do kwietnia, natomiast na półkuli południowej – od maja do września. Co kilkanaście lub kilkadziesiąt lat występuje grypa pandemiczna, czyli groźniejszy rodzaj grypy wywołujący światową epidemię (pandemię) będący efektem zakażenia nowymi wariantami patogenu (*Kuchar 2020*).

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację ICD-10 dotyczącą grypy (*ICD-10 2019*).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (*ICD-10 2019*).

ICD-10	Rozpoznanie
J09	Grypa wywołana przez zidentyfikowany wirus odzwierzęcy lub pandemiczny wirus grypy
J10	Grypa wywołana przez inny zidentyfikowany wirus grypy
J10.0	Grypa z zapaleniem płuc wywołana przez inny zidentyfikowany wirus grypy
J10.1	Grypa z innymi objawami ze strony układu oddechowego wywołana przez inny zidentyfikowany wirus grypy
J10.8	Grypa z innymi objawami wywołana przez inny zidentyfikowany wirus grypy
J11	Grypa, wirus niezidentyfikowany
J11.0	Grypa z zapaleniem płuc wywołana przez niezidentyfikowany wirus
J11.1	Grypa z innymi objawami ze strony układu oddechowego wywołana przez niezidentyfikowany wirus
J11.8	Grypa z innymi objawami wywołana przez niezidentyfikowany wirus

Według zaktualizowanej klasyfikacji ICD-11 z 2020 r. grypa oznaczona jest kodem 1E30-1E32 (*ICD-11 2020*).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Czynnikiem etiologicznym wywołującym zakażenie są wirusy grypy typu A, B lub C należące do rodziny *Orthomyxoviridae* (*PTMR 2019*). Epidemiczne zachorowania u ludzi wywołują typy A i B zbudowane z genomu (jednoniciowy, segmentowany RNA o ujemnej polarności), białkowego kapsydu posiadającego na swojej powierzchni białka (H i N) oraz otoczki lipoproteinowej (*PTMR 2019*). Typ A dzieli się na podtypy na podstawie swoistości antygenowej dwóch białek powierzchniowych – hemaglutyniny (H) i neuramidazy (N) (*Kuchar 2020*). Wirus ten ma wiele podtypów, a podstawą ich rozróżniania są właściwości antygenowe H (podtyp od H1 do H18) i N (podtypy od N1 do N11). U ludzi powszechnie występują trzy podtypy H: H1, H2, H3 oraz dwa podtypy N: N1 i N2 (*PTMR 2019*). Grypę sezonową najczęściej wywołują wirusy podtypów H1N1 i H3N2 (w niektórych sezonach H1N2), w mniejszym stopniu wirusy grypy B (ok. 20% wszystkich zachorowań). Typową cechą wirusów grypy typu A jest ich duża zmienność antygenowa, która odpowiada za wysokie ryzyko zachorowania każdego roku i konieczność corocznej aktualizacji składu szczepionek (*Kuchar 2020*). Wirus grypy A jest zakaźny dla człowieka i wielu gatunków zwierząt, a zasięg epidemii/pandemii jest nieprzewidywalny i zależy od rodzaju interakcji między wirusem i komórkami gospodarza, a także wielu czynników ekologicznych (*PTMR 2019*).

Wirus grypy typu B zawiera w swojej strukturze tylko jeden rodzaj białek powierzchniowych H i N, należący do jednej z dwóch linii genetycznych: Yamagata lub Victoria. Wirus typu B wywołuje u ludzi zakażenie, które na podstawie obrazu klinicznego nie różni się w przebiegu od zakażenia wirusem grypy A (*PTMR 2019*).

Sezony grypowe są bardzo zmienne. W ostatnich latach rejestrowano wśród ludzi sporadyczne zachorowania wywołane przez wirusy grypy ptaków (potencjalne typy pandemiczne), obciążone dużym ryzykiem powikłań i dużą śmiertelnością. W 2009 r. WHO ogłosiło pandemię wywołaną przez wariant wirusa grypy H1N1pdm09 (poprzednio A/H1N1v, tzw. świńska grypa), który zdominował przełom roku 2009 i 2010, niemal całkowicie wypierając dotychczasowe podtypy grypy sezonowej. W kolejnych sezonach odnotowywano ten wariant wirusa, jednak w znacznie niższym odsetku (*Kuchar 2020*).

Różnice pomiędzy wymienionymi podtypami wirusa grypy podsumowano poniżej.

Tabela 2. Różnice pomiędzy trzema wirusami grypy wywołującymi zakażenia u ludzi (Makowiec-Dyrda 2016).

	A	B	C
Ciężkość przebiegu klinicznego	+++	++	+
Rezerwuuar zwierzęcy	TAK	NIE	NIE
Rozprzestrzenienie w populacji	pandemiczne, epidemiczne	epidemiczne	sporadyczne
Zmienność antygenowa	przesunięcie, skok	przesunięcie	przesunięcie

Epidemiczne zachorowania na grypę u ludzi wywołują typ A i B wirusa (podtypy H1N1, H3N2 lub H1N2), a w mniejszym stopniu wirus grypy B (linie genetyczne Yamagata i Victoria), natomiast typ C odpowiada za łagodne zachorowania sporadyczne i nie wywołuje epidemii (Kuchar 2020, Makowiec-Dyrda 2016) oraz występuje głównie u dzieci (Makowiec-Dyrda 2016).

Mechanizm działania wirusa polega na wiązaniu się patogenu z komórkami nabłonkowymi górnych i dolnych dróg oddechowych poprzez wspomniane hemaglutyniny. Następnie dochodzi do namnażania się wirusa co powoduje obrzęk i martwicę nabłonka tchawicy, oskrzeli i oskrzelików. W przebiegu choroby nie odnotowuje się zjawiska wirerii, a wszelkie objawy są wynikiem działania cytokin uwalnianych w reakcji zapalnej. Wyjątek stanowi pozapłucna replikacja wirusa grypy ptaków podtypu H5N1. Cykl replikacji trwa 6-12 h. W porównaniu do typowych wirusów grypy sezonowej wirus A/H1N1pdm09 ma większe powinowactwo do komórek nabłonkowych dolnego odcinków układu oddechowego, głębszej penetracji i zakażenia pęcherzyków płucnych (Kuchar 2020).

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

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

sprzyjają bliskie kontakty ze zwierzętami. Zmiany wynikające ze skoku antygenowego wirusa występują co kilkadziesiąt lat (*Makowiec-Dyrda 2016*).

Należy podkreślić, że powyższe zmiany umożliwiają właściwości enzymu odpowiedzialnego za replikację RNA (polimeraza RNA), a nowe mutacje powstające w wyniku błędów polimerazy RNA mogą zwiększać wirulencję, ułatwiać przyleganie wirusa do nabłonka oddechowego i jego replikację. Z uwagi na ciągły charakter zmian w genomie wirusa, często spotyka się coroczne szerzenie się zachorowań na grypę u ludzi, którzy nie nabyli odporności w wyniku przebycia zakażenia w danym sezonie lub zastosowania szczepienia. Duża zmienność genetyczna wirusa A prowadzi do powstawania nowych, czasem bardzo patogennych szczepów. W przeciwieństwie do wirusa typu A, wirusy B i C cechują się dużą stabilnością genetyczną (*PTMR 2019*).

Rezerwuarem wirusów grypy A są ludzie, a także niektóre zwierzęta (np. świnie, ssaki morskie, koń, kotowate, psy, ptaki domowe i dzikie). Do zakażenia dochodzi na drodze kropelkowej, ale zakażenie jest również możliwe poprzez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub przez ręce. Rezerwuarem wirusa ptasiej grypy są chore ptaki, jednak istnieje możliwość przeniesienia zakażenia na człowieka poprzez bezpośredni, bliski kontakt z chorym lub martwym ptakiem, spożywanie surowego lub niedogotowanego mięsa lub surowych jaj chorych ptaków (*Kuchar 2020*).

Wśród czynników ryzyka zakażenia wirusem grypy wyróżnia się:

- dłuższe przebywanie w bliskiej odległości (do 1,5 m) od chorego na grypę bez zabezpieczenia (maseczka na twarzy), każdy kontakt twarzą w twarz bez maseczki;
- kontakt bezpośredni z chorym lub zakażonym albo ze skażonymi przedmiotami;
- niedostateczna higiena rąk;
- dotykanie skażonymi rękoma okolicy ust, nosa lub oczu;
- przebywanie w dużych skupiskach ludzi w sezonie zachorowań na grypę (*Kuchar 2020*).

Źródłem zakażenia jest najczęściej druga osoba, a infekcja szerzy się przede wszystkim drogą kropelkową – poprzez wdychanie wydzieliny dróg oddechowych osób zakażonych, rozpylanej podczas kaszlu lub kichania. W niektórych przypadkach może dojść do transmisji zakażenia poprzez kontakt z zakażonymi przedmiotami (np. klamki, poręcze) zanieczyszczonymi skażoną wydzieliną z dróg oddechowych (*KLR 2019*).

Czas inkubacji grypy jest krótki i wynosi około 1-2 dni (rzadko 4). Okres zakaźności zależy od wielu czynników, a u dzieci wynosi zazwyczaj ok. 6 dni. Wydalanie wirusa rozpoczyna się typowo w 1 dzień przed wystąpieniem objawów klinicznych i trwa ok. 5 dni (zmniejsza się gwałtownie po 2 dniach) (KLR 2019).

Zakażenia grypowe najczęściej występują u dzieci ze względu na brak pamięci immunologicznej dotyczącej wirusów grypy krążących w populacji we wcześniejszych sezonach epidemicznych. Ponadto, w skupiskach dziecięcych (żłobki, przedszkola, szkoły, obozy, kolonie) istnieje duża łatwość transmisji wirusa grypy (KLR 2019).

2.3 Rozpoznanie

Podstawę rozpoznania grypy stanowi **dodatni wynik badania wirusologicznego** potwierdzonego laboratoryjnie. Jednakże, w sezonie epidemicznym w warunkach ambulatoryjnych do postawienia rozpoznania wystarczają objawy kliniczne i badanie fizykalne, co jest zgodne z wytycznymi międzynarodowymi i krajowymi. W postawieniu rozpoznania pomocne jest stwierdzenie w morfologii krwi obwodowej leukopenii z limfocytozą (PTMR 2019).

Identyfikację wirusa można przeprowadzić wykrywając **materiał genetycznych wirusa** (RT-PCR), **metodą immunofluorescencji** (bezpośredniej [DFA, z ang. *direct fluorescent antibody*] lub pośredniej [IFA, z ang. *indirect fluorescent antibody*]), która stanowi najdokładniejszą metodę diagnostyczną. Identyfikację przeprowadza się z materiału pobranego od chorego (z nosa, nosogardzieli lub aspiratu odessanego z nosowej części gardła) najpóźniej do 7. dnia od początku objawów (PTMR 2019, Kuchar 2020). Zastosowanie znajduje również metoda **hodowli wirusa** zarezerwowana w głównej mierze dla celów nadzoru epidemiologicznego. Powyższa technika pozwala na precyzyjne ustalenie krążących szczepów i podtypów wirusa grypy oraz ich wrażliwości na leki co jest szczególnie użyteczne w typowaniu szczepów szczepionkowych (KLR 2019). W szczególnych sytuacjach klinicznych przydatne są tzw. **szybkie testy diagnostyczne** umożliwiające wykrywanie antygeny wirusa (RIDTs, z ang. *Rapid Influenza Diagnostic Tests*), ale bez możliwości określenia szczepu wirusa. Ujemny wynik takiego testu nie wyklucza choroby (Kuchar 2020). **Diagnostyka serologiczna** pozwalą na oznaczenie miana swoistych przeciwciał antyhemaglutyninowych w surowicy pobranej w ostrej fazie choroby i w okresie zdrowienia. Serokonwersja lub odpowiedni wzrost miana przeciwciał potwierdzają rozpoznanie. Najczęściej stosowany jest test zahamowania hemaglutynacji określający stężenie przeciwciał antyhemaglutyninowych zarówno występujących po przebiegu grypy, jak i po szczepieniu. Diagnostyka serologiczna nie znajduje jednak zastosowania w praktyce lekarza rodzinnego ani w postępowaniu klinicznym (KLR 2019).

Należy zaznaczyć, że na ogół nie jest konieczne przeprowadzanie powyższych badań. Identyfikację wirusa zaleca się natomiast u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka powikłań lub w przypadku ciężkiej lub postępującej choroby grypopodobnej lub innych wskazań do hospitalizacji oraz w przypadku zgonu w celu stwierdzenia jego przyczyny. Najczulszą metodą wykrywania wirusa jest RT-PCR, jednak wszelkie nieprawidłowości w zakresie rodzaju materiału, sposobu i czasu jego pobrania, warunków przechowywania oraz transportu mogą skutkować wynikiem fałszywie ujemnym. W przypadku silnego przekonania o diagnozie zaleca się powtórzenie badania. Szybkie testy na obecność antygenu wirusa grypy cechują się dużą swoistością (98%), ale umiarkowaną czułością (50-60%), dlatego wynik ujemny nie wyklucza zakażenia, gdy dane kliniczne i epidemiologiczne wskazują na grypę. Należy jednak pamiętać, że jest to najszybsza metoda diagnostyczna i pozwala na uzyskanie wyniku w warunkach ambulatoryjnych już w ciągu 30 minut (Kuchar 2020). W tabeli poniżej zestawiono wspomniane badania diagnostyczne wraz z czasem oczekiwania na wynik.

Tabela 3. Metody identyfikacji wirusa i czas oczekiwania na wyniki (Kuchar 2020).

Metoda	Konwencjonalna hodowla komórkowa	Szybka hodowla komórkowa	Met. immunofluorescencyjna	RT-PCR	RIDT
Czas oczekiwania na wynik	3-10 dni	1-3 dni	1-4 h	1-6 h	< 30 min

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić chorobę przeziębieniową i inne zakażenia dróg oddechowych w tym COVID-19, bakteryjne zakażenia dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc, ostre bakteryjne zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, anginę paciorkowcową, zaostrzenie POChP lub astmy, mononukleozę zakaźną, ostre zakażenie HIV, ostrą białaczkę, malarię lub babeszjozę (Kuchar 2020).

Grypa najczęściej mylona jest z tzw. „przeziębieniem”, dlatego diagnostyka różnicowa powinna być ukierunkowana przede wszystkim na wykluczenie tego schorzenia. W tabeli poniżej przedstawiono istotne w diagnostyce i postępowaniu różnice pomiędzy grypą a „przeziębieniem”.

Tabela 4. Istotne w diagnostyce i postępowaniu różnice pomiędzy grypą a "przeziębieniem" (Makowiec-Dyrda 2019).

Cechy charakterystyczne	Grypa	„Przeziębienie”
początek choroby	nagły, objawy ostre	powolny, objawy łagodne
temperatura ciała	wysoka (> 38°C)	zwykle nieznacznie podwyższona
dolegliwości mięśniowo-stawowe	bardzo często, nasilone	rzadko, nieznacznie
ból głowy	bardzo często	rzadko

Cechy charakterystyczne	Grypa	„Przeziębienie”
samopoczucie	bardzo złe	umiarkowanie złe
katar	często	bardzo często
suchy kaszel	często	rzadko
chrypka	rzadko	często
ból gardła	rzadko	często
brak apetytu	często	rzadko
powikłania	często	rzadko

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg grypy na ogół jest łagodny, a objawy choroby ustępują samoistnie po ok. 3-7 dniach. W niektórych przypadkach kaszel i uczucie rozbicia mogą utrzymywać się ponad 2 tygodnie. U około 50% pacjentów zakażenie przebiega bezobjawowo. U części chorych grypa może jednak mieć ciężki przebieg lub dochodzi do wystąpienia powikłań. O ciężkiej postaci choroby lub powikłaniach grypy (wskazanie do hospitalizacji) świadczy występowanie typowych objawów oraz co najmniej jednego z poniższych:

- choroba dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc) – objawy kliniczne (*tachypnoë* i inne objawy duszności, hipoksji) i/lub cechy radiologiczne;
- objawy ze strony układu nerwowego – drgawki, zaburzenia świadomości i encefalopatia, zapalenie mózgu, ogniskowe ubytki neurologiczne, zespół Guillaina i Barrégo, ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego;
- wtórne powikłania, w tym zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność nerek, niewydolność wielonarządowa, sepsa i wstrząs septyczny, rozpad mięśni szkieletowych;
- zaostrzenie przewlekłej choroby podstawowej np. astmy, POChP, choroby wieńcowej, przewlekłej niewydolności serca, wątroby lub nerek, cukrzycy;
- inne stany ciężkie wymagające hospitalizacji;
- którykolwiek z objawów ciężkiej postaci postępującej (szczegóły w rozdziale 2.5) (*Kuchar 2020*).

Czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu i wystąpienia powikłań są: wiek (≥ 65 lat lub < 5 [zwłaszcza do 24 m.ż.]), ciąża (zwłaszcza II i III trymestr) i pierwsze dwa tygodnie połogu, znacznego stopnia otyłość oraz niektóre choroby przewlekłe (*Kuchar 2020*).

Do najczęściej spotykanych powikłań grypy u dzieci należą: ostre zapalenie ucha środkowego, zapalenie oskrzeli, pierwotne wirusowe zapalenie płuc, wtórne bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie tchawicy,

podgłośniowe zapalenie krtani, łagodne zapalenie mięśni (dotyczy zwykle zakażeń wirusem grypy typu B, może wystąpić mioglobinuria ze sporadycznym uszkodzeniem nerek), zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia oraz powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki gorączkowe, encefalopatia, poprzeczne zapalenie rdzenia, zespół Guillain-Barre'go oraz Reye'a). Do rzadszych powikłań grypy należą: zespół wstrząsu toksycznego, zespół Good-Pasture'a, anosmia, ageuzja (utrata węchu i smaku) oraz zaburzenia równowagi (PTMR 2019).

Powikłania grypy związane są z ciężkimi postaciami klinicznymi zakażeń wirusem grypy lub procesami patologicznymi będącymi konsekwencją zakażenia wirusem grypy (Makowiec-Dyrda 2019). W poniższej tabeli podsumowano możliwe powikłania grypy oraz związane z nimi konsekwencje zdrowotne.

Tabela 5. Powikłania grypy i możliwe konsekwencje zdrowotne (Makowiec-Dyrda 2019).

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

Ryzyko hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii w przypadku kobiet w ciąży jest 10-krotnie większe niż przeciętnie, u osób bardzo otyłych 6-krotnie większe, a u pacjentów z przewlekłą chorobą płuc 3-krotnie większe (Kuchar 2020).

Najcięższym możliwym powikłaniem grypy jest zgon pacjenta spowodowany zarówno powikłaniami pogrypowymi, jak i zaostrzeniem chorób przewlekłych (Makowiec-Dyrda 2019). W zależności od sezonu epidemicznego grypa charakteryzuje się śmiertelnością na poziomie 0,1-0,5%, a u osób po 65 r.ż. sięga 1%. Umieralność z powodu grypy jest największa u kobiet w ciąży, dorosłych chorych na przewlekłe choroby płuc, chorobę wieńcową lub cukrzycę, ludzi bardzo otyłych oraz dzieci z przewlekłymi chorobami układu nerwowego lub zaburzeniami rozwoju (Kuchar 2020). Częstość występowania wybranych powikłań grypy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Częstość występowania wybranych powikłań grypy (Ściubisz 2016).

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

¹ częstość u chorych hospitalizowanych.

2.5 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny grypy cechuje się nagłym wystąpieniem objawów ogólnych (początkowo dominujących), wśród których wyróżnia się gorączkę, uczucie zimna, znaczne osłabienie, ból głowy (najczęściej okolicy

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

czołowej i zagałkowej)), uczucie rozbicia, bóle mięśni oraz ogólne złe samopoczucie. Gorączka jest stałą cechą grypy, zwykle utrzymuje się 3-5 dni, jednak u części pacjentów może trwać nawet ponad tydzień. Dzieci gorączkują silniej niż dorośli, aczkolwiek u niemowląt temperatura nie musi wzrastać tak wysoko, jak u starszych dzieci. Temperatura ciała podnosi się zazwyczaj gwałtownie w pierwszych 12 godzinach choroby, jednocześnie z pojawieniem się pierwszych objawów ogólnych. Szczególnie w pierwszych dwóch latach życia tak gwałtowny wzrost temperatury może być przyczyną drgawek gorączkowych. Bóle mięśni mogą obejmować kończyny lub długie mięśnie pleców. Ponadto, zwykle po około 3 dniach choroby ujawniają się objawy ze strony układu oddechowego jak np. ból gardła, objawy nieżytu nosa (niezbyt nasilone) oraz suchy, męczący kaszel. Zmiany osłuchowe nad polami płucnymi stwierdzone są u ponad 20% chorych. W niektórych przypadkach mogą również występować inne objawy związane z zapaleniem krtani lub ucha środkowego lub z układu pokarmowego (nudności, wymioty, łagodna biegunka) (Kuchar 2020, PTMR 2019). Ponadto, chory może skarżyć się na światłowstręt i inne objawy oczne, jak np. przekrwienie spojówek, łzawienie i pieczenie oczu (PTMR 2019).

U starszych osób głównymi objawami mogą być znaczne osłabienie lub zaburzenia świadomości. Choroba zazwyczaj ustępuje po około 3-7 dniach, ale kaszel i gorsze samopoczucie oraz uczucie rozbicia mogą utrzymywać się ponad 2 tygodnie. Do 50% przypadków zakażeń może przebiegać bezobjawowo (Kuchar 2020).

U większości dzieci typowo grypa przebiega z wysoką gorączką utrzymującą się przez 3-4 dni, a pełne wyzdrowienie następuje zwykle po około 1-2 tygodniach. Należy jednak pamiętać, że zakażenie wirusem grypy nawet u zdrowych dzieci może doprowadzić do poważnych powikłań narządowych lub nadkażeń bakteryjnych, niewydolności układu krążenia i nagłej śmierci. Do pogorszenia stanu pacjenta może dojść niekiedy w bardzo szybkim czasie (nawet w ciągu 24 godzin). Objawy „alarmowe”, które wskazują na możliwy rozwój powikłań i wymagają ponownej oceny klinicznej pacjenta przedstawiono poniżej. Wymienione symptomy stanowią jednocześnie wskazanie do hospitalizacji celem monitorowania i pogłębienia diagnostyki:

- utrzymywanie się lub nawrót wysokiej gorączki lub innych objawów po upływie 3 dni;
- objawy podmiotowe, przedmiotowe i laboratoryjne niewydolności krążeniowo-oddechowej – duszność, sinica, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, hipotensja, zmniejszenie wysycenia hemoglobiny tlenem;

- objawy wskazujące na powikłania ze strony OUN – zaburzenia świadomości, utrata przytomności, patologiczna senność, nawracające lub utrzymujące się napady drgawek, znaczne osłabienie, porażenie lub niedowład;
- objawy ciężkiego odwodnienia – zmniejszenie aktywności, zawroty głowy lub omdlenie podczas próby wstawania, zmniejszona diureza, przedłużony nawrót kapilarny;
- laboratoryjne i/lub kliniczne objawy utrzymującego się zakażenia wirusowego lub wtórnego inwazyjnego zakażenia bakteryjnego;
- utrzymywanie się lub nawrót wysokiej gorączki lub innych objawów po upływie 3 dni (*Kuchar 2020, PTMR 2019*).

2.6 Epidemiologia

Świat

Grypa jest najgroźniejszym z powszechnie występujących zakażeń wirusowych układu oddechowego. Według WHO, co roku na świecie choruje na pełnoobjawową gripę średnio ok. 20-30% dzieci i 5-10% dorosłych. Najczęściej zakażenia odnotowuje się w populacji pediatrycznej w przedziale wiekowym 5-14 lat, natomiast grupę ryzyka ciężkiego przebiegu grypy stanowią dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat oraz przewlekle chore, szczególnie ze schorzeniami neurologicznymi upośledzającymi wentylację i utrudniającymi odkrztuszanie. Ponadto, czynnikiem ryzyka jest również obecność przewlekłych chorób płuc jak np. dysplazja oskrzelowo-płucna (*PTMR 2019*).

Według danych ECDC (z ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*) oszacowano, że roczna zachorowalność na gripę w krajach europejskich może sięgać 10-30% populacji z przewagą zachorowań wśród dzieci (*PTMR 2019*). Z kolei, w jednej publikacji z metaanalizą danych z badań RCT wykazano, że w sezonie epidemicznym zachorowaniu ulegają średnio do 10,5% dzieci w wieku szkolnym oraz aż do 32% dzieci poniżej 6 roku życia. Odsetek dorosłych pacjentów chorujących na gripę sezonowo wynosił 2,5% (*Demicheli 2014, Hefferson 2008*). Obciążenie infekcją grypy typu B wśród dzieci jest większe w porównaniu do pozostałych grup wiekowych. Według kanadyjskich danych w latach 2001-2012 odsetek dzieci w wieku 0-23 m.ż. stanowił 10,8% wszystkich przypadków infekcji gripą typu B. W kontekście ciężkich i poważnych powikłań zakażenia (hospitalizacje, przyjęcia na Oddział Intensywnej Terapii, zgony) grypa wywołana wirusem typu B w populacji pediatrycznej (≤ 16 r.ż.) była odpowiedzialna za 15,5-58,3% przyczyn hospitalizacji (*NACI 2020*).

Dokonując ekstrapolacji danych epidemiologicznych, w Unii Europejskiej corocznie zakażonych wirusami grypy może być od 25 do 100 mln osób (KLR 2019).

Śmiertelność wśród dzieci z powodu grypy i jej powikłań jest najwyższa w pierwszych dwóch latach życia, wysoka u małych dzieci oraz dzieci obciążonych chorobami przewlekłymi (w szczególności z niedoborami odporności i schorzeniami neurologicznymi, które upośledzają prawidłową wentylację płuc i utrudniają usuwanie wydzieliny z drzewa oskrzelowego) (PTMR 2019). Według danych WHO rocznie z powodu grypy umiera 290 000 – 650 000 osób na świecie (KLR 2019). Śmiertelność wśród dzieci jest wyższa w przypadku grypy wywołanej wirusem typu B w porównaniu do typu A (1,1% vs 0,4%) (NACI 2020).

Wirus grypy jest częstą przyczyną ostrej infekcji dolnych dróg oddechowych (ALRTI, z ang. *acute lower respiratory tract infection*) u dzieci. Hospitalizacje i zgony tej podgrupy mogą być znaczne. Szacuje się, że na świecie wirus grypy odpowiada za 7% wszystkich przypadków ALRTI, 5% hospitalizacji z powodu ALRTI oraz 4% zgonów z powodu ALTRI (AAP 2020).

Polska

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

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

Kryteria	Definicja
Kryteria kliniczne	<p>Zachorowanie grypopodobne: nagłe wystąpienie objawów oraz co najmniej jeden z następujących czterech objawów ogólnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gorączka lub stan podgorączkowy, • złe samopoczucie, • bóle głowy,

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

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

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

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

Zgodnie z danymi przedstawionymi na portalu Państwowego Zakładu Higieny w sezonie grypowym 2019/2020 odnotowano 3 969 074 zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę w Polsce. W tym samym sezonie liczba hospitalizacji z tego powodu wynosiła 17 639. Należy zwrócić uwagę, że wartości te są niższe w porównaniu z poprzednim sezonem (2018/2019) (*OPZG 2021*).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe porównanie liczby zachorowań i hospitalizacji z powodu grypy i podejrzeń zachorowań na grypę w Polsce w poszczególnych sezonach grypowych.

Tabela 8. Porównanie liczby zachorowań i hospitalizacji z powodu grypy i podejrzeń zachorowań na grypę (OPZG 2021).

1.09 – 31.08	2014/2015	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020
Zachorowania	3 773 795	4 069 412	4 839 025	5 415 933	4 632 114	3 969 074
zmiana	37%	8%	19%	12%	-14%	-14%
Hospitalizacje	12 227	17 049	16 970	18 555	17 542	17 639
zmiana	29%	39%	0%	9%	-5%	1%

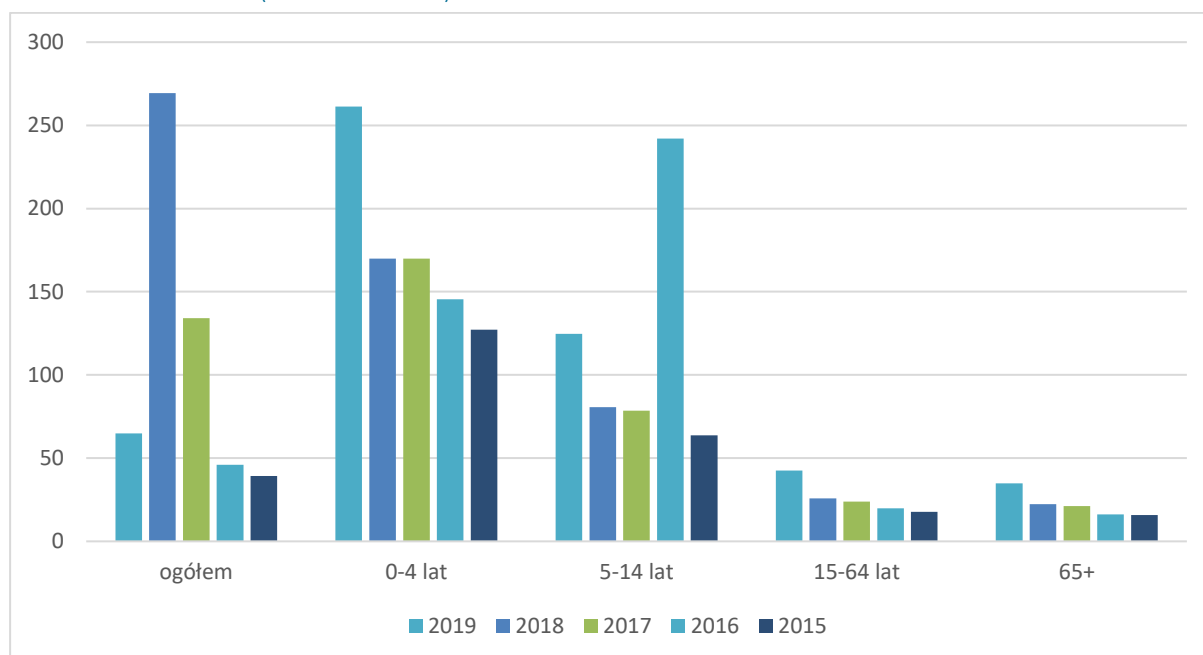
W sezonie 2018/2019 w Polsce stwierdzono w sumie 4 632 114 przypadków zachorowań lub podejrzenia zachorowania na grypę z czego najliczniejszą grupę chorych stanowiły osoby w wieku od 5 do 64 lat – 2 087 306. Z kolei liczba osób w wieku co najmniej 65 lat wynosiła 444 669 (*FluForum 2019*). Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę z podziałem na grupy wiekowe w sezonie 2018/2019 (*FluForum 2019*).

Wiek [lata]	0- 4	5- 14	5- 64	65+	SUMA
Zachorowania 1.09.2018 – 31.08.2019	1 130 357	969 782	2 087 306	444 669	4 632 114

Wobec powyższego wydaje się, że do osób szczególnie narażonych na wystąpienie grypy i jej powikłań należą dzieci oraz osoby w wieku powyżej 65 r.ż. (*Makowiec-Dyrda 2019*). Na poniższym wykresie zaprezentowano zapadalność na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2019.

Wykres 1. Zapadalność/100 tysięcy ludności na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2019 (NIZP-PZH 2019).



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

Rokrocznie najwyższe ich wartości w skali kraju obserwuje się wśród dzieci, szczególnie najmłodszych – w wieku do 5 lat (w 2019 r. 61 372 na 100 tys. dzieci w tym wieku). Zapadalność w tej grupie wiekowej w niektórych latach bywa nawet pięciokrotnie wyższa niż w całej populacji. W grupie dzieci i młodzieży w wieku 5-14 lat zapadalność jest z reguły o połowę niższa, ale przewyższa znacznie zapadalność wśród starszej młodzieży i dorosłych. Najniższą zapadalność notuje się zawsze wśród osób najstarszych, w wieku powyżej 64 lat (w 2019 r. 6 821). W ostatnich dwóch dekadach zachorowania dzieci i młodzieży do lat 14 stanowią od 25% do 55% ogółu zachorowań na grypę i choroby grypopodobne rejestrowanych w skali roku (Wojtyniak 2020).

W tabeli poniżej zestawiono ogółem liczbę zachorowań i zapadalność na grypę na 100 000 ludności w latach 2009-2019.

Tabela 10. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 000 ludności w latach 2009-2019 (Wojtyniak 2020).

Jednostka chorobowa	Mediana w latach 2009-2013		Mediana w latach 2014-2018		2019	
	Liczba zachorowań	Zapadalność*	Liczba zachorowań	Zapadalność*	Liczba zachorowań	Zapadalność*
Grypa i podejrzenie zachorowań na grypę	1 156 357	3 001,5	4 316 823	11 233,9	4 790 033	12 478,4

*na 100 000.

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

Zgodnie z danymi naukowymi wydaje się, że liczba zgonów z powodu grypy wzrasta – odnotowano wzrost śmiertelności z powodu tej choroby w 2016 r. porównaniu do roku 2015. Należy mieć jednak na uwadze, że w opinii ekspertów klinicznych raportowane liczby zgonów nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa. Jedną z głównych przyczyn może być fakt, że jako przyczyna zgonu może być odnotowywana jednostka chorobowa stanowiąca powikłanie pogrypowe lub stan występujący na skutek zaostrzenia istniejącej już choroby w wyniku infekcji grypowej (*Ernst & Young 2013*). W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby potwierdzonych zgonów z powodu grypy w czasie ostatnich 5 sezonów grypowych w Polsce z podziałem na grupy wiekowe.

Tabela 11. Liczba potwierdzonych zgonów z powodu grypy w czasie ostatnich 5 sezonów grypowych w Polsce (*FluForum 2019, OPZG 2021*).

Wiek [lata]	0- 4	5- 14	5- 64	65+	SUMA
2014/2015	0	0	9	2	11
2015/2016	3	2	79	56	140
2016/2017	0	0	5	20	25
2017/2018	0	0	19	28	47
2018/2019	1	0	71	78	150
2019/2020	0	5	17	43	65

Summaryczna liczba zgonów waha się w poszczególnych sezonach. W momencie tworzenia niniejszego raportu brak danych szczegółowych dotyczących śmiertelności w sezonie 2020/2021. Odnotowano summarycznie 65 przypadków zgonów z powodu grypy. Z kolei w 2018/2019 ogółem zmarło 150 osób, przy czym największy odsetek osób dotyczył grupy wiekowej 65+ - 78 przypadków (*FluForum 2019, OPZG 2021*).

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz jakość życia

Spośród wszystkich chorób zakaźnych objętych w Polsce nadzorem epidemiologicznym najwięcej zachorowań wywołuje grypa. Co roku w okresie szczytu epidemicznego w Polsce (styczeń – marzec) zachorowania na grypę i choroby grypopodobne powodują poważne przeciążenie systemu opieki zdrowotnej i stają się przyczyną absencji chorobowej, a tym samym generują olbrzymie koszty ekonomiczne i społeczne. Co prawda zachorowania najczęściej nie wymagają hospitalizacji (w 2019 r. odsetek skierowań do szpitala wydanych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej wynosił 0,38%) i rzadko doprowadzają do ciężkich powikłań i zgonów, to jednak ze względu na miliony przypadków zachorowań rocznie, te niewielkie odsetki odpowiadają za tysiące przypadków hospitalizacji (*KLR 2019*).

Szacowane roczne koszty związane z zachorowaniami na grypę i jej następstwami dla systemów opieki zdrowotnej, pracodawców i gospodarki europejskiej wynoszą 6-14 mld euro (KLR 2019).

Według danych NFZ dostarczonych wnioskodawcy przez OPZG w roku 2020 r. zrefundowano 368 tys. dawek szczepionek przeciwko grypie, co stanowiło 25% więcej w porównaniu do roku poprzedniego. Największa ilość dotyczyła produktu VaxigripTetra – 274 083 sztuk, a najmniejsza Fluenz Tetra – ponad 17 tys. sztuk. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie danych refundacyjnych szczepionek czterowalentnych w Polsce w roku 2019 i 2020.

Tabela 12. Zestawienie danych refundacyjnych dla szczepionek czterowalentnych dostępnych w Polsce (NFZ 2021).

Rok	VaxigripTetra		Influvac Tetra		Fluenz Tetra	
	Liczba opakowań	Kwota refundacji NFZ	Liczba opakowań	Kwota refundacji NFZ	Liczba opakowań	Kwota refundacji NFZ
2020	274 083	8 884 235,36 zł	77 409	1 801 970,24 zł	17 315	828 839,51 z
2019	291 696	6 763 122,07 zł	2 264	100 656,43 zł	bd.	bd.

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku zachorowaniem na grypę stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Grypa, jako jedna z najczęściej występujących wirusowych chorób zakaźnych, związana jest z dużym obciążeniem społecznym. Oceniając wpływ zachorowania na grypę na koszty ponoszone przez płatnika publicznego i społeczeństwo należy wziąć pod uwagę zarówno koszty bezpośrednie, jak i koszty pośrednie. Oszacowane w 2013 r. dla Polski na podstawie dostępnych danych NFZ o wydatkach na leczenie samej grypy (ICD: J10 i J11), niektórych powikłań (ICD: J10, J11, J14, J20) oraz szacunków wyceny świadczeń w podstawowej opiece zdrowotnej i skonstruowanego przez ekspertów koszyka leków dla grypy (ICD: J10, J11) wraz z najczęściej występującymi jako powikłania chorobami dróg oddechowych (ICD: J00, J02, J06, J12-J20, J40, J42, J44 i J46) koszty bezpośrednie wyniosły ok. 43,5 mln złotych dla roku bez epidemii oraz 730 mln złotych dla roku z epidemią (Ernst & Young 2013).

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

Na podstawie danych pochodzących z Wielkiej Brytanii wykazano, że zwykle zachorowanie na grypę wywołane wirusem typu A związane jest w 56% przypadkach z opuszczeniem średnio 3,5 dni w szkole lub innych placówkach sprawujących opiekę nad dziećmi, a dla zachorowania wywołanego wirusem typu B

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

w 31% przypadkach ze średnio 2,1 dni. Ponadto odpowiednio 70% i 42% dzieci z analizowanych grup wymaga przejęcia opieki przez inne osoby (*Fragaszy 2018*).

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

Do kosztów pośrednich wynikających z zachorowania na grypę należy zaliczyć koszty nieobecności pracownika z powodu grypy i powikłań (w tym zaostrzenia chorób przewlekłych z powodu zakażenia wirusem grypy), koszty nieobecności pracownika z powodu grypy u innej osoby (najczęściej dziecka) i konieczności sprawowania opieki nad tą osobą oraz koszty obniżonej wydajności pracy chorego na grypę, który jest obecny w miejscu pracy. W przypadku wystąpienia powikłań pogrypowych mogą one doprowadzić do częściowej lub całkowitej niezdolności do pracy, a nawet do zgonu pracownika (*Ernst & Young 2013*). Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu grypy w 2019 roku wydano 117 729 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 681 099. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim (*ZUS 2020*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J09, J10, J11 (*ZUS 2020*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019 ²	681 099	117 729
2018 ²	1 222 976	184 225
2017 ¹	735 008	119 486
2016 ²	1 044 805	144 503
2015 ²	1 100 490	148 075
2014 ²	853 790	101 203
2013 ²	1 620 515	221 126
2012 ²	1 024 597	119 212

1 wyłącznie dla kodu ICD-10: J11;

2 dla kodu ICD-10: J10 i J11.

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

2.8 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Obecnie wytyczne praktyki klinicznej zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań, począwszy od 6 m.ż. (szczegóły w rozdziale 2.9.3). Zgodnie z zapisami obowiązującego w Polsce Programu Szczepień Ochronnych na 2021 r. szczepienie przeciw grypie zalecane jest wszystkim osobom od kończenia 6. miesiąca życia w związku z przesłankami epidemiologicznymi oraz dzieciom przewlekle chorym (z grup ryzyka) w związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi (*PSO 2021*). Decyzja o zaleceniu szczepienia w tej populacji powodowana jest udowodnioną wysoką zachorowalnością na grypę (*Lafond 2013*). Dodatkowym argumentem za przeprowadzeniem szczepień jest związana z zachorowaniem dziecka absencja szkolna i utrata produktywności rodziców, zwiększająca koszty pośrednie zachorowania na grypę (*Lafond 2013, Ernst & Young 2013*). Potencjalne korzyści z immunizacji populacji pacjentów w wieku od 6 miesiąca życia obejmują również redukcję transmisji wirusa na osoby z ich otoczenia (uzyskanie odporności zbiorowiskowej, populacyjnej), w tym innych dzieci i dorosłych ze schorzeniami uniemożliwiającymi zaszczepienie (*Lafond 2013*).

Populacja pacjentów pediatrycznych odgrywa kluczową rolę w transmisji zakażenia wirusem grypy w sezonach epidemicznych. Corocznie dzieci stanowią najwyższy odsetek zachorowań na grypę. Szczególnie dzieci z grupy wiekowej poniżej 5 lat, zwłaszcza poniżej 2 lat oraz pacjenci pediatryczni obciążeni poważnymi schorzeniami są niezwykle narażeni na ryzyko hospitalizacji oraz wystąpienia poważnych powikłań pogrypowych (*AAP 2020*).

Celem wprowadzenia profilaktyki zakażenia wirusem grypy jest ochrona osób najbardziej narażonych na ciężkie powikłania lub zgon w przypadku zakażenia grypą oraz redukcja transmisji wirusa na kolejne osoby (*Green Book 2020*).

Wyszczepialność na grypę w Polsce, ogółem oraz specyficznie w populacji pediatrycznej, jest niska. Zgodnie z danymi *European Centre for Disease Prevention and Control* w sezonie grypowym 2014-2015

wyszczepialność na grypę w Polsce w grupie wiekowej od ≥ 6 m.ż. do ≤ 5 r.ż. wyniosła 0,85%, natomiast wśród starszych dzieci (5-14 lat) 1,6% (ECDC 2017). Z kolei w latach 2016-2017 w grupie wiekowej od ≥ 6 m.ż. do 48 m.ż. – 0,6%, a w grupie 5-14 lat – 0,94% (ECDC 2018). Według danych rynkowych raportowanych przez OPZG, w ostatnich latach w Polsce obserwowano względnie stałą wyszczepialność na poziomie ok. 1% w grupach wiekowych 0-4 i 5-14 lat. W trwającym sezonie grypowym (2020/2021), wyszczepialność pacjentów pediatrycznych zwiększyła się do poziomu ok. 2% (OPZG 2021). Ogółem, podkreśla się, że pomimo, że szczepienia przeciwko grypie są zalecane powyżej 6 miesiąca życia, w ostatnich latach tylko około 4-6% społeczeństwa polskiego zostało poddanych takiej profilaktyce (OPZG 2021).

Należy zwrócić uwagę, że w obecnej sytuacji epidemiologicznej w Polsce i na całym świecie istotne zagrożenie dla ludzi stanowi zakażenie nowym patogenem – koronawirusem SARS-COV2. Wybuch epidemii koronawirusa wystąpił nagle i może trwać do momentu zwiększonej zachorowalności na grypę. Według ekspertów Rady Naukowej Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy szczepienie przeciwko grypie powinno być szczególnie istotne w tym sezonie z uwagi na ryzyko nałożenia się infekcji wirusowych dróg oddechowych. Zakażenie wirusem grypy roznosi się w ten sam sposób jak COVID-19, jednak jej zaraźliwość jest mniejsza. Objawy obydwu infekcji są zbliżone, jednak grypa zazwyczaj jest mniej groźna i łatwiej jej uniknąć. Objawowy COVID-19 rzadko dotyczy dzieci i młodzieży, jednak odnotowano przypadki pediatryczne z wieloukładowym zespołem zapalnym związanym z tym zakażeniem. Zdaniem ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy zwiększenie odsetka szczepionych na grypę osób uprości diagnostykę różnicową grypy od COVID-19, który stanowi dużo poważniejsze rozpoznanie i priorytet diagnostyczny w aktualnej sytuacji epidemiologicznej na świecie. Sugeruje się, że osoby zaszczepione na grypę mogą być mniej narażone na zakażenie SARS-CoV2 w kolejnych falach zakażeń. Według niektórych doniesień zakażenie wirusem grypy ułatwia zakażenie SARS-CoV2. Podkreśla się, że obecność obu patogenów potęguje uciążliwe objawy i potencjalnie może prowadzić do wystąpienia cięższych powikłań.

Zakres wpływu wirusa SARS-CoV2, który w 2020 r. i 2021 r. wywołał pandemię, na coroczne zachorowania na grypę nie jest do końca możliwy do przewidzenia. Szacuje się, że szczyty zachorowań na powyższe choroby mogą się nałożyć i spotęgować (ACIP 2020). Szczepienie przeciwko grypie w okresie pandemii SARS-CoV2 jest szczególnie ważne wśród dzieci. Skuteczna profilaktyka zachorowań na grypę bezpośrednio wpłynie na liczbę hospitalizacji oraz ciężkich komplikacji, co pozwoli utrzymać wydajność systemu opieki zdrowotnej (AAP 2020). Powyższy problem został również zauważony przez WHO, które we wrześniu 2020 r. opublikowało zalecenia zespołu ekspertów w sprawie szczepień przeciwko grypie w

okresie pandemii COVID-19. Autorzy podkreślają, że w okresie jesienno-zimowym wirus grypy oraz SARS-CoV2 będą krążyć w populacji jednocześnie, co może skutkować dodatkowym obciążeniem wrażliwej populacji, jak i niewydolnych systemów opieki zdrowotnej. Podkreślono kluczowy element strategii zapobiegania i kontroli zachorowań na grype, jakim są szczepienia ochronne. Dane wskazują, że u dzieci do < 5 roku zakażenie SARS-CoV2 ma łagodny przebieg, jednak mimo to uważa się tę grupę wiekową za priorytetową populację szczepień przeciwko grypie, ponieważ dzieci, zwłaszcza w wieku od 6 mies. do 2 lat obciążone są dużym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby (*OPZG 2020a*).

Wobec powyższego, niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą ludzi w Polsce jest szeroka dostępność do finansowanych szczepień przeciwko grypie, szczególnie w okresie pandemii koronawirusa. Odpowiedzią na powyższe potrzeby może być inaktywowana szczepionka czterowalentna przeciwko grypie – VaxigripTetra zawierająca cztery szczepy wirusa. Zgodnie z rekomendacjami EMA i FDA w analizie 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. Szczepionka VaxigripTetra wywoływała istotną odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA we wszystkich grupach wiekowych, w tym u kobiet w ciąży oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia. W okresie pandemii COVID-19 zmniejszenie częstości zachorowań na grype jest szczególnie istotne, ponieważ może zmniejszyć ogólną częstość chorób układu oddechowego w populacji zmniejszając obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Zgodnie z zaleceniami *Centers for Disease Control and Prevention* w okresie pandemii szczepienia przeciwko grypie należy wdrożyć szczególnie wśród populacji o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu COVID-19 (osoby starsze, osoby przebywające w domach opieki społecznej, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), populacji o wysokim ryzyku powikłań grypowych (niemowlęta i małe dzieci, dzieci z chorobami neurologicznymi, kobiety w ciąży, osoby starsze, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), a także wśród pracowników systemu opieki zdrowotnej i niezbędnej dla jego funkcjonowania infrastruktury. Uwzględniając aktualną sytuację refundacyjną szczepionek przeciwko grypie w Polsce na uwagę zasługują szczególnie dwie grupy wiekowe obarczone znacznym ryzykiem powikłań pogrypowych – dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia – dla których aktualnie żaden produkt nie jest objęty finansowaniem ze środków publiczny. 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 (wśród innych szczepionek jedynie Fluarix Tetra obejmuje wskazaniem rejestracyjnym tę grupę wiekową, ale

nie jest dostępny na terenie kraju). Uwzględniając powyższe należy dążyć do ogólnego zwiększenia wyszczepialności na grypę szczególnie w okresie pandemii COVID-19 poprzez zwiększenie dostępności szczepionki przeciwko grypie dzięki szerokiej refundacji ze środków publicznych oraz ukierunkowane akcje informacyjne do osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań grypowych, które najczęściej obejmują również zwiększone ryzyko przy zakażeniu SARS-CoV-2.

2.9 Profilaktyka i leczenie grypy

2.9.1 Profilaktyka grypy

Postępowanie profilaktyczne przeciwko rozprzestrzenianiu się zakażenia grypy obejmuje metody swoiste oraz nieswoiste. Do metod swoistych zalicza się szczepienia ochronne oraz profilaktykę farmakologiczną (oseltamiwir, zanamiwir). Wśród metod nieswoistych podkreśla się istotną rolę działalności Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej, izolacji chorych oraz stosowania środków ochrony osobistej (np. higiena rąk, maseczki) (Kuchar 2020).

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej z 2019 r. każdemu dziecku, które nie ma przeciwwskazań należy rekomendować szczepienie przeciwko grypie optymalnie przed, ale także w trakcie trwania sezonu grypowego. Celem zahamowania rozprzestrzeniania się wirusa oraz rozwoju choroby u osób po kontakcie z chorym na grypę można zalecić profilaktyczne stosowanie oseltamiwir (chemioprofilaktyka). Zgodnie z rekomendacjami PTMR wyróżnia się profilaktykę poekspozycyjną w przypadku pacjentów nieszczepionych po kontakcie z osobą chorą. Powyższą profilaktykę zaleca się dzieciom z wysokim ryzykiem powikłań w przebiegu grypy, z bliskim kontaktem z osobami chorymi (np. wspólne mieszkanie) oraz osobom opiekującym się dziećmi poniżej 6. m.ż. W wyjątkowych sytuacjach zaleca się również profilaktykę przedekspozycyjną, która rekomendowana jest u dzieci narażonych na duże ryzyko powikłań w przypadku zachorowania (np. immunosupresja), gdy zabezpieczenie szczepieniem nie jest możliwe. Chemioprofilaktyka nie jest rutynowo zalecana dzieciom w wieku poniżej 3. miesiąca życia z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w tym wieku (PTMR 2019).

Najskuteczniejszą formą zapobiegania grypie oraz ochrony przed ciężkim przebiegiem i powikłaniami choroby są szczepienia. W Polsce szczepienia przeciwko grypie zalecane są wszystkim dzieciom bez przeciwwskazań. Zgodnie z danymi zawartymi w Programie Szczepień Ochronnych na rok 2021 r. szczepienie przeciwko grypie rekomendowane jest wszystkim dzieciom od ukończenia 6. miesiąca życia do

ukończenia 18. roku życia ze szczególnym uwzględnieniem populacji dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 60. miesiąca życia (PSO 2021). Od sezonu 2017/2018 w Polsce dostępne są szczepionki czterowalentne inaktywowane, które cechują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, z uwagi na brak wirusa zdolnego do wywołania choroby. Uważa się, że jedna dawka szczepionki powinna ochronić przed zachorowaniem na grypę już po 2 tygodniach od podania, a powyższa ochrona utrzymuje się przez jeden sezon. W celu uzyskania optymalnej ochrony przed zachorowaniem dzieciom w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do 8. roku życia podaje się dwie dawki szczepionki w odstępie 4 tygodni. Po ukończeniu 8. roku życia podaje się jedną dawkę szczepionki (PTMR 2019).

Obecnie na świecie w celu zapobiegania grypie stosuje się dwa rodzaje szczepionek: **szczepionki inaktywowane** oraz **szczepionki żywe atenuowane**. Wśród szczepionek inaktywowanych wyróżnia się typ *split* zawierający rozszczepiony wirion oraz typ *subunit* zawierający podjednostki powierzchniowe (H i N). Aktualnie w Polsce najczęściej stosowane są szczepionki inaktywowane. Jedna dawka szczepionki inaktywowanej (0,5 ml) zawiera 15 µg hemaglutyniny każdego z rekomendowanych przez WHO na dany sezon epidemiczny szczepów wirusa grypy (KLR 2019).

W tabeli poniżej zestawiono szczepionki przeciwko grypie.

Tabela 14. Szczepionki przeciwko grypie.

Szczepionka	Rodzaj
QLAIV	
FLUENZ TETRA (ChPL Fluenz Tetra 2020)	czterowalentna, żywa atenuowana
QIV	
VAXIGRIP TETRA (ChPL Vaxigrip Tetra 2020)	czterowalentna z rozszczepionym wirionem tzw. <i>split</i>
INFLUVAC TETRA (ChPL Influvac Tetra 2020)	czterowalentna podjednostkowa, tzw. <i>subunit</i>
FLUARIX TETRA (ChPL Fluarix Tetra 2020)	czterowalentna z rozszczepionym wirionem tzw. <i>split</i>
TIV	
INFLUVAC (ChPL Influvac 2013)	trójwalentna szczepionka inaktywowana
VAXIGRIP (ChPL Vaxigrip 2018)	trójwalentna szczepionka inaktywowana
FLUARIX (ChPL Fluarix 2016)	trójwalentna szczepionka inaktywowana

Szczepionki przeciwko grypie mogą być podawane przez cały sezon występowania grypy. Jednakże, u osób z grup ryzyka zaleca się podawanie szczepienia w okresie od września do połowy listopada. Podobnie u dzieci do 9. roku życia, u których konieczne jest podanie dwóch dawek zaleca się rozpoczęcie szczepienia początkiem września. W szczególnych sytuacjach podanie szczepionki w późniejszym okresie

(styczeń-kwiecień), nawet po stwierdzeniu wzrostu zachorowań na grypę w populacji, także jest zalecane. U niemowląt i dzieci od 6. miesiąca życia szczepionki podawane są domięśniowo w przednio-boczną część uda. Istnieje także możliwość podania donosowej szczepionki w przypadku postaci żywej, atenuowanej. Należy pamiętać, że preparatu nie można podawać dożylnie (KLR 2019).

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

Tabela 15. Niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu przeciw grypie (Kuchar 2020, Makowiec-Dyrda 2019).

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

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

Tabela 16. Przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie (Makowiec-Dyrda 2019).

Przeciwwskazania	
Czasowe	Stałe
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ostra choroba o ciężkim lub średnio ciężkim przebiegu, w tym wysoka gorączka, ▪ choroba przewlekła niewyrównana lub w stanie zaostrzenia, ▪ wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie po innej szczepionce lub substancji niewchodzącej w skład szczepionki przeciwko 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ układowa reakcja anafilaktyczna po poprzedniej dawce szczepionki (wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk jamy ustnej i/lub krtani), ▪ układowa reakcja anafilaktyczna na substancje zawarte w szczepionce (białko jaja kurzego) lub na substancje użyte

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

grypie, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia systemowej reakcji anafilaktycznej po szczepieniu, podczas procesu produkcyjnego (antybiotyki aminoglikozydowe)¹.

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

Odporność poszczepienna rozwija się po około 14 dniach po zaszczepieniu i utrzymuje się przez 6–12 miesięcy. Skuteczność szczepionki przeciwko grypie oceniana jest na 70–90% i zależy od: podobieństwa między wirusem krążącym w populacji, a zawartym w szczepionce, stanu układu immunologicznego pacjenta i jego wieku (*Makowiec-Dyrda 2019*).

Immunogenność szczepionek

Celem działania szczepionek jest zapewnienie czynnego uodpornienia przeciwko szczepom wirusa grypy. W kontekście omawianego patogenu wyróżnia się dwa podtypy wirusa grypy – dwa podtypy A i dwa podtypy B. Mechanizm działania szczepionek przeciwko grypie polega na wytworzeniu przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie kilku tygodni (ok. 2-3). Przeciwciała te neutralizują wirusy w przypadku kontaktu. Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hemaglutynacji (HAI, z ang. *hemagglutination-inhibition*) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anti-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. Według niektórych doniesień miana przeciwciał anti-HA $\geq 1:40$ uznawane są jako miana chroniące przed grypą (*ChPL VaxigripTetra 2020*). Immunogenność w przypadku przeciwciał anti-HA obejmuje ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał anti-HA (GMT, z ang. *Geometric Mean Antibody Titer*); serokonwersji (odsetka pacjentów z czterokrotnym wzrostem miana przeciwciał anti-HA lub zmianą z miana niewykrywalnego na miano przeciwciał ≥ 40), seroprotekcji (odsetek chorych z ochronnym mianem przeciwciał anti-HA ≥ 40); oraz stosunku średniej geometrycznej mian przeciwciał anti-HA (miana przed i po szczepieniu) – GMTR. EMA zaleca, aby obserwowane wartości u osób powyżej 60 roku życia wynosiły powyżej 30% w przypadku serokonwersji, 60% dla seroprotekcji i powyżej 2,0 dla GMTR; a u dorosłych w wieku 18-60 odpowiednio: $>40\%$, $>70\%$ i $>2,5$ (*EMA 1997*). FDA zmodyfikowało zalecenia EMA i wskazuje, że w ocenie należy potwierdzić, że w przypadku osób ≥ 65 roku życia dolny zakres 95% CI dla serokonwersji wynosi co najmniej 30%, a dla seroprotekcji – 60%, natomiast w wieku <65 rż (w tym populacja pediatryczna), odpowiednio: $\geq 40\%$ i $\geq 70\%$ (*FDA 2007*). Z uwagi na brak szczegółowych zaleceń dotyczących punktów odcięcia dla powyższych parametrów w populacji < 18 rż., przy analizie populacji pediatrycznej sugeruje się uwzględnienie wartości dla osób dorosłych.

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

Szacuje się, że skuteczność szczepionek przeciwko grypie wynosi około 70-90% i zależy od podobieństwa między wirusem krążącym w populacji a wirusem szczepionkowym, stanu układu immunologicznego pacjenta oraz jego wieku (*KLR 2019*).

Uważa się, że szczepienie przeciwko grypie jest bezpieczne, a korzyści z jego zastosowania w populacji pacjentów pediatrycznych znacznie przewyższają potencjalne ryzyko związane z tą interwencją. Należy jednak pamiętać, że każde szczepienie wiąże się z ryzykiem wystąpienia NOP (niepożądany odczyn poszczepienny). W przypadku szczepienia przeciwko grypie najczęściej występują odczyny miejscowe w postaci bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia i obrzęku. Mogą pojawić się również reakcje ogólne (najczęściej gorączka, osłabienie i bóle mięśni). Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo po szczepieniu przeciwko grypie u dzieci (*PTMR 2019*).

Wśród przeciwwskazań do podania inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie wyróżnia się reakcję anafilaktyczną na białko jaja kurzego i/lub antybiotyki aminoglikozydowe, formaldehyd, oktoksynol-9 lub inne substancje stosowane w procesie produkcji i/lub inne składniki szczepionki, ostre choroby infekcyjne przebiegające z gorączką >38,5 stopni, wystąpienie zespołu Guillaina i Barrégo w ciągu 6 tygodni od poprzedniego szczepienia przeciwko grypie. Z kolei przeciwwskazaniem do podawania żywej, atenuowanej szczepionki przeciw grypie są: nadwrażliwość na substancje czynne, pomocniczą lub gentamycynę, ciężka reakcja alergiczna na białka jaja kurzego, kliniczne niedobory odporności u dzieci i młodzieży (np. białaczki, chłoniaki, objawowe zakażenie HIV), leczenie salicylanami (*KLR 2019*).

Główne przeciwwskazania do szczepień przeciwko grypie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przeciwwskazania do stosowania inaktywowanych i żywych atenuowanych szczepionek przeciwko grypie (*KLR 2019*).

Inaktywowane szczepionki przeciwko grypie	Żywe szczepionki przeciwko grypie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężkie reakcje alergiczne na białko jaja kurzego lub inne składniki szczepionki; ▪ ostre choroby przebiegające z gorączką; ▪ zespół Guillain-Barrego stwierdzony w ciągu 6 tygodni od poprzedniego szczepienia przeciwko grypie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężkie reakcje alergiczne na białko jaja kurzego lub innego składniki szczepionki; ▪ ostre choroby przebiegające z gorączką ▪ kobiety w ciąży ▪ osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności, zarówno pierwotne (SCID) jak też związane z chorobą podstawową 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

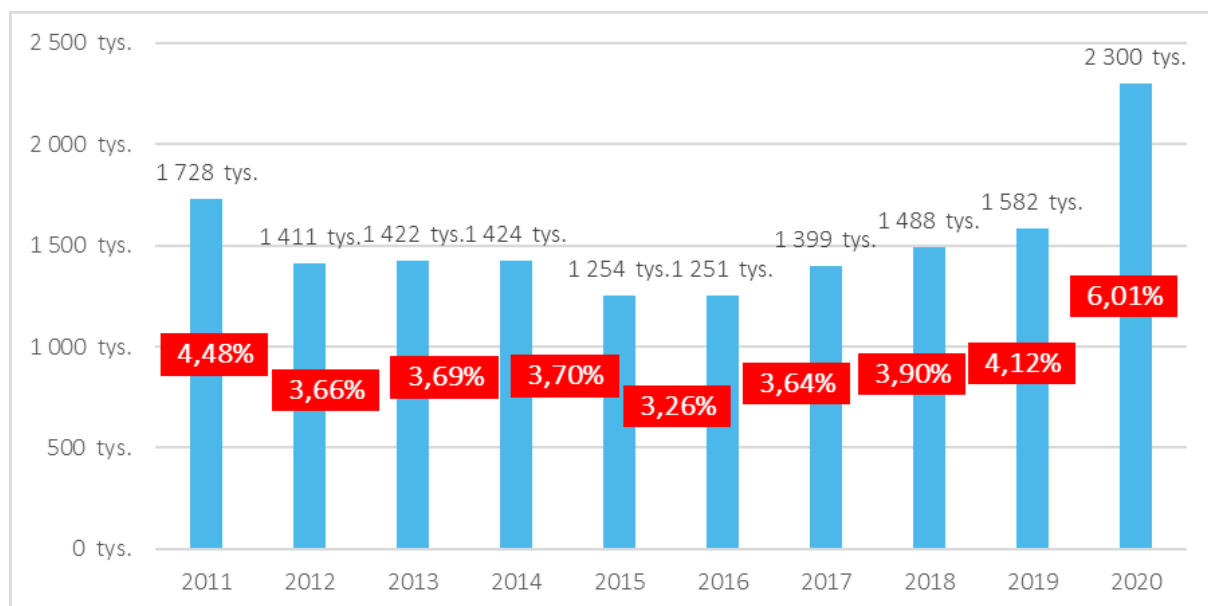
Inaktywowane szczepionki przeciwko grypie	Żywe szczepionki przeciwko grypie
	leczeniem (np. objawowe zakażenie HIV, białaczka, chłoniaki, duże dawki sterydów)
	osoby przyjmujące salicylany

2.9.1 Wyszczepialność

Systematyczna profilaktyka, zwłaszcza regularne, coroczne szczepienie przeciwko grypie osób objętych opieką lekarza rodzinnego, może przynieść szereg korzyści. Zastosowanie szczepionek wiąże się ze zmniejszeniem zachorowalności na grypę, redukcją śmiertelności spowodowanej powikłaniami pogrypowymi, zmniejszeniem skutków społecznych grypy, zapewnieniem lepszego funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej w warunkach epidemii oraz ograniczeniem skutków ekonomicznych, indywidualnych i systemowych (KLR 2019).

Dane dotyczące poziomu wyszczepialności przeciw grypie w Polsce w ostatnich 10 sezonach grypowych (od 2011/2012 do 2020/2021) zaczerpnięto z raportu Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy – estymacje rynkowe na bazie danych pochodzących od dystrybutorów oraz dostępnych na stronie www.pzh.gov.pl (OPZG 2021); zob. Wykres 2.

Wykres 2. Szacunkowe liczby dawek szczepionek przeciw grypie sprzedanych na rynku polskim w latach 2011-2020 oraz poziom wyszczepialności przeciw grypie populacji polskiej (OPZG 2021).



W sezonie 2020/2021 poziom wyszczepialności przeciw grypie w populacji polskiej wynosił 6,0 % i był wyższy w porównaniu do wcześniejszych sezonów (OPZG 2021), co prawdopodobnie związane jest

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

z wzrostem świadomości społeczeństwa spowodowanym zagrożeniem zakażeniem wirusem SARS-CoV2.

Dane dotyczące poziomu wyszczepialności przeciw grypie u osób w wieku od 6. do 24. miesiąca życia oraz od 60. miesiąca do 18 roku życia w Polsce zaczerpnięto z raportu Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy (OPZG 2021). Dla grupy poniżej 2 lat przyjęto dane z podgrupy wiekowej 0-4 lat, a dla przedziału wiekowego 5-17 lat – dane z podgrupy wiekowej 5-14 lat. Wyszczepialność w tych podgrupach wiekowych (0-4 i 5-14 lat) w sezonach od 2015/2016 do 2020/2021 zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Średnie poziomy zaszczepienia populacji pediatrycznej w sezonach 2015/2016-2020/2021 w Polsce (OPZG 2021).

Przedział wiekowy/Sezon:	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020	2020/2021 *
0-4 lat	0,73%	0,74%	0,76%	0,83%	1,04%	2,3%
5-14 lat	1,31%	1,31%	1,30%	1,39%	1,39%	2,0%

▪ Wartości odczytane z wykresu (OPZG 2021)

W ostatnich latach obserwowano względnie stałą wyszczepialność na poziomie ok. 1% w grupach wiekowych 0-4 i 5-14 lat. W trwającym sezonie grypowym (2020/2021), wyszczepialność pacjentów pediatrycznych zwiększyła się do poziomu ok. 2%.

2.9.2 Leczenie grypy

Algorytm postępowania w przypadku stwierdzenia grypy polega na **leczeniu objawowym** oraz **leczeniu przyczynowym**. Leczenie objawowe uwzględnia pouczenie chorego o konieczności odpoczynku oraz picia dużej ilości płynów. Ponadto, doraźnie można stosować leki przeciwgorączkowe i przeciwbólowe (kwas acetylosalicylowy nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia). W razie potrzeby zaleca się także wdrożenie leków przeciwkaszlowych, kurczących naczynia błony śluzowej nosa, oraz izotonicznych lub hipertonicznych roztworów NaCl do nosa. Powszechnie stosowane leki jak np. witamina C i rutozyd nie są skuteczne w leczeniu grypy (Kuchar 2020).

Z kolei leczenie przyczynowe opiera się na zastosowaniu leków przeciwwirusowych aktywnych tylko wobec wirusów grypy:

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

- inhibitory neuraminidazy (aktywne wobec wirusów grypy A i B) – **oseltamiwir, zanamiwir, peramiwir**. Mechanizm działania tych preparatów polega na zahamowaniu zależnego od neuraminidazy procesu uwalniania wirusów potomnych;
- wybiórczy inhibitor endonukleazy – **marboksyl baloksawiru** hamujący transkrypcję wirusowego RNA;
- inhibitory M2 – **amantadyna, rymantadyna** (niezalecane ze względu na powszechną oporność wirusów grypy A) (*Kuchar 2020*).

Leczenie przeciwwirusowe jest tym skuteczniejsze im wcześniej zostało wdrożone. Optymalnie zaleca się rozpoczęcie terapii w ciągu 48 godzin. Wskazania do leczenia inhibitorami neuraminidazy lub baloksawiru:

- podejrzenie grypy lub potwierdzona grypa u pacjentów hospitalizowanych;
- ciężki, powikłany lub postępujący przebieg;
- w razie uzasadnionego klinicznie podejrzenia lub laboratoryjnie potwierdzonej grypy u osób z grupy zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań (*Kuchar 2020*).

2.9.3 Wytyczne praktyki klinicznej

Zgodnie z tematem niniejszego raportu w poniższych podrozdziałach dotyczących wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono głównie zalecenia dotyczące profilaktyki grypy u dzieci w wieku 6 – 24 m.ż. oraz od 60 m.ż do 18 r.ż. Ponadto, celem przedstawienia najbardziej aktualnych rekomendacji wyszukiwania ograniczono do dokumentów opublikowanych od 2015 r.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzone w dn. 17.03.2021 r. zidentyfikowano poniższe dokumenty uwzględniające wytyczne profilaktycznego szczepienia przeciwko grypie wśród dzieci:

Wytyczne krajowe:

- *Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR 2019)*;
- *Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR 2019)*;
- *Stanowisko ekspertów FluForum (FluForum 2019)*;
- *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2021)*;
- *Stanowisko krajowego Konsultanta w dziedzinie pediatrii (Jackowska 2020)*.

Wytyczne zagraniczne i międzynarodowe:

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

- *World Health Organisation (WHO 2021, WHO 2020a);*
- *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP 2020);*
- *American Academy of Pediatrics (AAP 2020);*
- *National Advisory Committee on Immunization (NACI 2020);*
- *Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI 2020);*
- *Public Health England - Green Book (Green Book 2020);*
- *Australian Government Department of Health (NIP 2020);*
- *Global Initiative for Asthma (GINA 2020, GINA 2020a);*
- *American Academy of Emergency Medicine (Abraham 2015)*

Systemy klasyfikacji dowodów naukowych uwzględnionych w rekomendacjach zostały opisane w rozdziale 10.3.

2.9.4 Wytyczne kliniczne krajowe

2.9.4.1 Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej* opublikowane w 2019 r. dotyczące zakażeń wirusem grypy (*PTMR 2019*).

Według autorów rekomendacji każdemu dziecku, które nie ma przeciwwskazań należy zalecać szczepienie przeciwko grypie optymalnie przed, ale także w trakcie trwania sezonu grypowego (*PTMR 2019*). Według aktualnego Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 r. szczepienie przeciwko grypie zaleca się u wszystkich zdrowych dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 60. miesiąca życia (*PSO 2021*).

W tabeli poniżej zestawiono wskazania do stosowania szczepionki przeciwko grypie szczególnie zalecane zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2021 r. w Polsce (*PSO 2021*).

Tabela 19. Szczególne zalecenia stosowania szczepienia przeciwko grypie (*PSO 2021*).

Szczególne zalecenia w związku z przestankami klinicznymi i indywidualnymi	Szczególne zalecenia w związku z przestankami epidemiologicznymi
<ul style="list-style-type: none"> ▪ osobom po transplantacji narządów; ▪ przewlekle chorym dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i osobom dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą 	<p>Wszystkim osobom od kończenia 6. miesiąca życia do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w szczególności:</p>

Szczególne zalecenia w związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi	Szczególne zalecenia w związku z przesłankami epidemiologicznymi
<p>obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawałach serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego; ▪ dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytosą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekle salicylanami; ▪ dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym; ▪ kobietom w ciąży lub planującym ciążę. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zdrowym dzieciom w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18 roku (ze szczególnym uwzględnieniem <u>dzieci w wieku od ukończenia 6. do ukończenia 60. miesiąca życia</u>); ▪ osobom w wieku powyżej 55 lat; ▪ osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekle chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień); ▪ uczniom i studentom szkół i uczelni medycznych lub innych szkół i uczelni prowadzących kształcenie na kierunkach medycznych, pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna; ▪ pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekle chorym lub osobom w podeszłym wieku, w szczególności przebywającym w zakładach opiekuńczo - leczniczych, placówkach pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz lecznictwa uzdrowiskowego.

W wytycznych podkreślono, że od sezonu 2017/2018 w Polsce dostępne są czterowalentne szczepionki inaktywowane (QIIV, z ang. *quadrivalent influenza inactivated vaccine*) do podawania domięśniowego. Szczepionki czterowalentne zawierają antygeny dwóch typów wirusa grypy A i B, nie zawierają wirusów zdolnych do wywołania choroby, wobec powyższego cechują się korzystnym profilem bezpieczeństwa (PTMR 2019).

Dzieciom w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 8. roku życia podaje się dwie dawki szczepionki w odstępie 4 tygodni celem uzyskania optymalnej ochrony przed zakażeniem (PTMR 2019).

2.9.4.2 Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Kolegium Lekarzy Rodzinnych* w 2019 r., w których przedstawiono zalecenia dotyczące zapobiegania, rozpoznawania i leczenia grypy (KLR 2019).

Zdaniem autorów wytycznych najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciwgrypowej, która zawiera antygeny różnych szczepów wirusa grypy. W sezonie 2018/2019 w Polsce dostępne szczepionki czterowalentne zawierały dwa szczepy wirusa A oraz dwa szczepy wirusa B. Wcześniej zastosowanie znajdowały szczepionki trójwalentne zawierające dwa

szczepki wirusa A i jeden szczep wirusa B. Jednakże, z uwagi na szersze spektrum antygenowe skuteczność szczepionek czterowalentnych może być 10-20% większa (KLR 2019).

Zdaniem ekspertów KLR szczepienie przeciwko grypie zaleca się **wszystkim osobom, które ukończyły 6. miesiąc życia** o ile nie występują u nich przeciwwskazania. U osób narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy istnieją szczególne wskazania do szczepienia. Do grupy pacjentów priorytetowych, którzy powinni być szczepieni zaliczają się również pacjenci z chorobami przewlekłymi oraz osoby, które ze względu na wiek bądź przeszłość zdrowotną narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań bądź ciężkiego przebiegu (wskazania medyczne). Ponadto, ze względów epidemiologicznych wskazane jest także szczepienie niektórych osób, które mogą przenosić wirusy grypy na osoby zagrożone ryzykiem ciężkiego przebiegu i/lub powikłań pogrypowych (wskazania epidemiologiczne). W tabeli poniżej podsumowano wskazania medyczne i epidemiologiczne do szczepień wg KLR.

Tabela 20. Wskazania medyczne i epidemiologiczne do szczepień przeciwko grypie wg KLR (KLR 2019).

Wskazania medyczne	Wskazania epidemiologiczne
<ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci od 6. do 60. miesiąca życia (do ukończenia 5 lat); ▪ dorośli > 55 roku życia; ▪ pensjonariusze ośrodków opieki długoterminowej – bez względu na wiek; ▪ kobiety w ciąży lub planujące ciążę; ▪ dzieci chorujące w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia¹; ▪ osoby z przewlekłymi chorobami układu oddechowego²; ▪ osoby z przewlekłymi chorobami układu krążenia³; ▪ osoby z chorobami nerek⁴; ▪ osoby z chorobami wątroby; ▪ osoby z chorobami układu nerwowego; ▪ osoby z chorobami metabolicznymi (w tym z cukrzycą); ▪ osoby z obniżoną odpornością⁵; ▪ zakażeni HIV. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zdrowie dzieci od 6. miesiąca życia do 18. roku życia; ▪ osoby w wieku > 55 lat; ▪ pracownicy opieki zdrowotnej: lekarze, pielęgniarki i pozostały personel zakładów opieki zdrowotnej; ▪ pracownicy pomocy społecznej, domów spokojnej starości i innych placówek sprawujących opiekę nad pensjonariuszami zarówno w zakładach opieki stacjonarnej, jak i w domach; ▪ osoby, których praca wymaga szerokich bezpośrednich kontaktów z ludźmi, np. handlowcy, nauczyciele, opiekunki w przedszkolach i żłobkach; ▪ osoby sprawujące opiekę domową nad dziećmi w wieku < 2 lat (szczególnie do 6. m.ż.) oraz osobami starszymi lub chorymi przewlekle; ▪ osoby mieszkające wspólnie z chorymi, którzy ze względu na stan zdrowia narażeni są na ciężki przebieg grypy lub powikłania pogrypowe; ▪ osoby przebywające w skupiskach (szkoły, internaty, domy dziecka)
<p>¹ długotrwale leczone salicylanami, dzieci z wrodzonymi wadami serca, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym;</p> <p>² astma, POChP, niewydolność układu oddechowego;</p> <p>³ choroba niedokrwienności serca, stan po przebytym zawale serca, niewydolność krążenia, wady zastawkowe serca;</p> <p>⁴ niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy;</p> <p>⁵ pierwotne niedobory odporności, asplenią wrodzona lub nabyta, dysfunkcja śledziony, stan po leczeniu immunosupresyjnym, przed przeszczepami tkanek i narządów wewnętrznych i po przeszczepach, z chorobami immunologiczno-hematologicznymi w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytózą wrodzoną;</p>	

W tabeli poniżej podsumowano rekomendacje KLR dotyczące profilaktyki grypy.

Tabela 21. Rekomendacje dotyczące profilaktyki grypy (KLR 2019).

Rekomendacja	Klasa dowodów	Poziom wiarygodności
W praktyce lekarza rodzinnego należy corocznie zalecać szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6. miesiąca życia.	I	A
Szczepienia przeciwko grypie zaleca się stosować ze wskazań medycznych i epidemiologicznych.	I	A
Zalecane jest stosowanie szczepionek czterowalentnych.	I	A
Stosowanie leków przeciwwirusowych należy rozważyć w wybranych grupach osób po kontakcie z wirusem grypy.	IIa	B
Należy rozważyć zalecanie: dobrowolnej izolacji pacjentów chorych na grypę, przestrzegania zasad higieny.	IIa	C

Obecnie w Polsce najczęściej stosuje się szczepionki inaktywowane typu *split* i *subunit*. Produkcja szczepionek realizowana jest corocznie na podstawie zaleceń WHO, rekomendującej szczepę, które muszą wchodzić w skład szczepionek przygotowywanych na dany sezon grypowy (KLR 2019).

2.9.4.3 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez **Polskie Towarzystwo Diabetologiczne** w 2021 r., w których zawarto przede wszystkim zalecenia dotyczące postępowania w przypadku pacjentów z cukrzycą. Należy jednak zwrócić uwagę, że w dokumencie bezpośrednio odniesiono się do szczepień ochronnych u chorych na cukrzycę. Według autorów każde dziecko chore na cukrzycę powinno być szczepione zgodnie z aktualnym programem szczepień ochronnych [C]. Zaleca się coroczne szczepienia dzieci powyżej 6. miesiąca życia i osób dorosłych przeciwko grypie [C] (PTD 2021).

2.9.4.4 Stanowisko ekspertów FluForum

Co roku polscy eksperci wydają rekomendacje dotyczące sezonowej profilaktyki grypy. W sezonie epidemicznym 2019/2020 podczas debaty FluForum nawiązują do konieczności rozszerzenia refundacji szczepionki przeciwko grypie o kolejną grupę ryzyka powikłań pogrypowych – dzieci do 5. roku życia, wśród których wyszczepialność w Polsce jest bardzo niska. W sezonie 2019/2020 dla Półkuli Północnej WHO rekomendowało następujący skład szczepionek przeciw grypie:

- A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09;
- A/Kansas/14/2017 (H3N2);
- B/Colorado/06/2017 (linia B/Victoria/2/87) (FluForum 2019).

Dla szczepionek czterowalentnych dodatkowo:

- B/Phuket/3073/2013 (linia B/Yamagata/16/88) (FluForum 2019).

W tabeli poniżej przedstawiono dostępne w sezonie 2019/2020 szczepionki przeciwko grypie.

Tabela 22. Dostępne w sezonie 2019/2020 szczepionki przeciw grypie (*FluForum 2019*).

Typ szczepionki/ sposób podania	Producent	Wskazania w grupach wiekowych			
		6 – 24 m.ż.	24 – 36 m.ż.	3 – 17 r.ż.	> 18 r.ż.
typu <i>split/i.m.</i>	Sanofi Pasteur	VaxigripTetra	VaxigripTetra	VaxigripTetra	VaxigripTetra
typu <i>subunit/i.m.</i>	Mylan	-	-	Influvac Tetra	Influvac Tetra
żywa donosowa	Astra Zeneca	-	Fluenz Tetra	Fluenz Tetra	-

2.9.4.5 Stanowisko krajowego Konsultanta w dziedzinie pediatrii

W październiku 2020 r. opublikowano stanowisko Krajowego Konsultanta w dziedzinie pediatrii – prof. dr hab. n. med. Teresy Jackowskiej dotyczące wpisania na listę leków refundowanych szczepionki przeciwko grypie – **VaxigripTetra** (*Jackowska 2020*).

Konsultant zwraca się z prośbą o wprowadzenie na listę leków refundowanych szczepionki VaxigripTetra (firmy Sanofi) dla dzieci po ukończeniu 6. miesiąca do ukończenia 24 miesiąca życia z uwagi na brak dostępnych szczepionek w tej grupie wiekowej oraz dla dzieci z grupy ryzyka od 60. miesiąca do 18 roku życia (szczególnie z chorobami układu krążenia, zaburzeniami odporności, przewlekłymi chorobami układu oddechowego, astmą oskrzelową, niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym, chorobami wątroby, chorobami metabolicznymi [w tym cukrzyca], chorobami neurologicznymi i neurorozwojowymi) (*Jackowska 2020*).

2.9.5 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.9.5.1 World Health Organisation (WHO)

Na sezon grypowy 2020/2021 WHO zaleca poniższy skład szczepionek przeciwko grypie.

Tabela 23. Rekomendowany przez WHO skład szczepionek przeciw grypie na sezon 2021/2022 (*WHO 2021*).

Hodowla	Szczepionki trójwartentne	Szczepionki czterowalentne
zarodki kurcze (z ang. <i>egg-based</i>)	A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)	A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage) B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)
linie komórkowe (z ang. <i>cell- or re-combinant-based</i>)	A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09 A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)	A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09 A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)

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

Eksperti WHO podkreślają, że szczególnie w dobie pandemii COVID-19 szczepienie przeciwko grypie jest wyjątkowo istotne. Największy priorytet szczepień przeciwko grypie wyróżniono dla osób pracujących w zawodach medycznych oraz starszych. Ponadto, rekomenduje się szczepienie kobietom ciężarnym, osobom ze schorzeniami towarzyszącymi oraz dzieciom w wieku od 6. do 59. miesiąca życia, jako grupom szczególnie narażonym na ciężkie powikłania pogrypowe (*WHO 2020a*).

2.9.5.2 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

W 2020 r. amerykańscy eksperci *Advisory Committee on Immunization Practices* wydali rekomendacje dotyczące sezonowych szczepień przeciwko grypie na 2020/2021 r. (*ACIP 2020*).

Autorzy podtrzymują zalecenie dotyczące corocznego, rutynowego szczepienia przeciwko grypie wszystkich osób bez przeciwwskazań w wieku ≥ 6 miesięcy. Szczepienie zaleca się wykonać pod koniec października. W przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 roku życia, które wymagają dwóch dawek szczepionki, pierwsza dawka powinna być podana gdy to możliwe, tak aby druga dawka (w odstępie 4 tygodni od pierwszej) została wstrzyknięta pod koniec października (*ACIP 2020*).

Szczepienie przeciw grypie jest szczególnie zalecane w niektórych podgrupach osób narażonych na ciężki przebieg choroby oraz ryzyko poważnych powikłań. Wśród tych osób wyróżnia się m.in.: dzieci w wieku od 6 do 59 miesięcy, dzieci z przewlekłymi schorzeniami płuc (w tym astmą), chorobami sercowo-naczyniowymi (z wyjątkiem izolowanego nadciśnienia tętniczego krwi), schorzeniami nerek, wątroby, neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi (w tym cukrzycą) oraz dzieci i młodzież (od 6. miesiąca do 18 roku życia) otrzymujące aspirynę lub inne pochodne salicylanów narażone na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a (*ACIP 2020*).

W tabeli poniżej zestawiono szczepionki przeciwko grypie dostępne w sezonie 2020/2021 w USA.

Tabela 24. Szczepionki przeciw grypie dostępne w USA (*ACIP 2020*).

Rodzaj	Hodowla	Szczepionka	Droga podania	Grupa wiekowa	Przeciwwskazania
SZCZEPIONKI CZTEROWALENTNE					
Szczepionka inaktywowana (IIV4s)	zarodki kurze (z ang. <i>egg-based</i>)	AFLURIA QUADRIVALENT FLUARIX QUADRIVALENT FLULAVAL QUADRIVALENT FLUZONE QUADRIVALENT	i.m.	≥ 6 mies.	ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie na szczepionkę lub którykolwiek jej składnik

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

Rodzaj	Hodowla	Szczepionka	Droga podania	Grupa wiekowa	Przeciwwskazania
	linia komórkowa (z ang. <i>cell culture-based</i>)	FLUCELVAX QUADRIVALENT	i.m.	≥ 4 lat	
Szczepionka rekombinowana (RIV4)	-	FLUBLOK QUADRIVALENT	i.m.	≥ 18 r.ż.	
Szczepionka żywa atenuowana (LAIV4)	zarodki kurze (z ang. <i>egg-based</i>)	FLUMIST QUADRIVALENT	donosowa	2- 49 lat	ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie na szczepionkę lub którykolwiek jej składnik; terapia aspiryną lub lekami z grupy salicylanów u dzieci lub młodzieży, dzieci w wieku 2-4 z rozpoznaniem/podejrzeniem astmy, niedobory odporności u dzieci i dorosłych, blisko kontakt/opieka nad osobą z niedoborem odporności, ciąża, wyciek PMR, implant ślimakowy, niedawne [^] leczenie przeciwwirusowe
Szczepionka inaktywowana wysokodawkowa (HD-IIV4)	zarodki kurze (z ang. <i>egg-based</i>)	FLUZONE HIGH-DOSE QUADRIVALENT	i.m.	≥ 65 lat	bd.
Szczepionka adiuwantowa (aIIV4)	zarodki kurze (z ang. <i>egg-based</i>)	FLUAD QUADRIVALENT	i.m.	≥ 65 lat	bd.
SZCZEPIONKI TRÓJWALENTNE					
Szczepionka adiuwantowa (IIV3)	zarodki kurze (z ang. <i>egg-based</i>)	FLUAD	i.m.	≥ 65 lat	bd.

IIV4s – inactivated influenza vaccine, quadrivalent; **RIV4** – recombinant influenza vaccine, quadrivalent; **LAIV4** – live attenuated influenza vaccine, quadrivalent; **HD-IIV4** – high-dose inactivated influenza vaccine; **aIIV4** – adjuvanted inactivated influenza vaccine; **IIV3** – inactivated influenza vaccine, trivalent;

[^] 48 h dla oseltamiviru i zanamiwiru, 5 dni dla peramiwiru i 17 dni dla baloksawiru.

2.9.5.3 American Academy of Pediatrics

Odnaleziono rekomendacje amerykańskiego towarzystwa **American Academy of Pediatrics** dotyczące zapobiegania grypie u dzieci na sezon 2020/2021 (AAP 2020).

Autorzy wytycznych podkreślają, że na sezon grypowy 2020/2021 szczepionki czterowalentne powinny zawierać szczepy wirusa A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Victoria i B/Yamagata. Szczepionki trójwalentne nie zawierają szczepu B/Yamagata. Jednakże, podkreśla się, że wszystkie szczepionki przeznaczone do stosowania w pediatrii powinny być czterowalentne. Ogółem eksperci silnie rekomendują szczepienie przeciwko grypie u wszystkich w wieku od 6 miesiąca życia. W zapobieganiu grypy wśród dzieci nie

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

rekomenduje się zastosowania szczepionek trójwalentnych. W profilaktyce u dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy możliwe jest zastosowanie każdej z zarejestrowanych szczepionek inaktywowanych (szczepionki Afluria Quadrivalent, Fluzone Quadrivalent, Fluarix oraz FluLaval). Żaden z wyżej wymienionych produktów nie został uznany jako preferowany przez komitet AAP. W profilaktyce dzieci w wieku 36 miesięcy i starszych rekomendowana dawka szczepionki wynosi 0,5 ml. Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 lat, które otrzymały tylko jedną dawkę przed 1 lipca 2020 lub, których status szczepienia jest nieznan, powinny otrzymać dwie dawki szczepienia do końca października (AAP 2020).

Odnosnie szczepionek żywych, atenuowanych, eksperci AAP ujednoliciли przeciwwskazania do zastosowania profilaktyki LAIV zgodnie z rekomendacjami ACIP (szczegóły w rozdziale 2.9.5.2).

W tabeli poniżej zestawiono rekomendowane szczepionki przeciwko grypie na sezon 2020/2021 w USA.

Tabela 25. Szczepionki przeciw grypie rekomendowane w USA na sezon 2020/2021 (AAP 2020).

Rodzaj	Hodowla	Szczepionka	Droga podania	Grupa wiekowa
SZCZEPIONKI CZTEROWALENTNE				
Szczepionka inaktywowana (IIV4s)	zarodki kurze (z ang. <i>egg-based</i>)	AFLURIA QUADRIVALENT FLUARIX QUADRIVALENT FLULAVAL QUADRIVALENT FLUZONE QUADRIVALENT	i.m.	≥ 6 mies.
	linia komórkowa (z ang. <i>cell culture-based</i>)	FLUCELVAX QUADRIVALENT	i.m.	≥ 4 lat
Szczepionka rekombinowana (RIV4)	-	FLUBLOK QUADRIVALENT	i.m.	≥ 18 r.ż.
Szczepionka żywa atenuowana (LAIV4)	zarodki kurze (z ang. <i>egg-based</i>)	FLUMIST QUADRIVALENT	donosowa	2- 49 lat
Szczepionka inaktywowana wysokodawkowa (HD-IIV4)	zarodki kurze (z ang. <i>egg-based</i>)	FLUZONE HIGH-DOSE QUADRIVALENT	i.m.	≥ 65 lat
Szczepionka adiuwantowa (aIIV4)	zarodki kurze (z ang. <i>egg-based</i>)	FLUAD QUADRIVALENT	i.m.	≥ 65 lat

2.9.5.4 National Advisory Committee on Immunization (NACI)

Odnaleziono kanadyjski dokument opracowany przez towarzystwo **National Advisory Committee on Immunization** dotyczący rekomendowanych szczepień przeciwko grypie na sezon 2020/2021 (NACI 2020).

Towarzystwo NACI zaleca coroczne szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań w wieku od 6. miesiąca życia ze szczególnym uwzględnieniem grup ryzyka, do których zalicza się:

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

osoby obciążone wysokim ryzykiem rozwinięcia powikłań pogrypowych, osoby stanowiące ryzyko transmisji na innych należących do grupy ryzyka, osoby świadczące podstawowe usługi społeczne oraz osoby z bezpośredniego kontaktu z mięsem skażonym ptasią grypą podczas uboju (NACI 2020).

Aktualnie zarejestrowane szczepionki przeciwko grypie nie są wskazane do stosowania u dzieci poniżej 6 miesiąca życia, ponieważ nie zapewniają odpowiedniej ochrony. Autorzy zwracają jednak uwagę, że ta grupa wiekowa jest szczególnie narażona na powikłania pogrypowe, dlatego podkreśla się szczególną rolę szczepień opiekunów, osób pozostających w kontakcie z dziećmi w tym wieku oraz kobiet w ciąży (NACI 2020).

Towarzystwo NACI rekomenduje stosowanie szczepień przeciwko grypie szczególnie w grupach priorytetowych, które zostały przedstawione w tabeli poniżej (NACI 2020).

Tabela 26. Grupy priorytetowe szczepień przeciwko grypie (NACI 2020).

Grupa ryzyka	Opis
Osoby z grupy ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych lub hospitalizacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kobiety w ciąży ▪ dorośli i dzieci z chorobami przewlekłymi: sercowymi lub płucnymi (w tym dysplazja oskrzelowo-płucna, mukowiscydoza, astma); cukrzyca i inne schorzenia metaboliczne; choroby nowotworowe, stany niedoborów immunologicznych (związanych z chorobą i/lub leczeniem jak np. przeszczep narządu litego lub przeszczep hematopoetycznych komórek krwiotwórczych); choroby nerek, niedokrwistość lub hemoglobinopatie; schorzenia neurologiczne i neurorozwojowe (w tym nerwowo-mięśniowe, nerwowo-naczyniowe, neurodegeneracyjne, schorzenia związane z drgawkami [w odniesieniu do dzieci również drgawki gorączkowe i izolowane opóźnienie rozwoju], wykluczając migreny i schorzenia psychiatryczne bez zaburzeń neurologicznych); otyłość olbrzymia (BMI \geq 40); dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 18 roku życia w trakcie przewlekłego leczenia kwasem acetylosalicylowym z uwagi na potencjalne ryzyko rozwoju zespołu Reye'a związanego z grypą; ▪ rezydenci domów opieki i innych zakładów opieki przewlekłej, niezależnie od wieku; ▪ osoby w wieku \geq 65 lat; ▪ wszystkie dzieci w wieku od 6. do 59. mies. życia; ▪ rdzenni mieszkańcy Kanady.
Osoby stanowiące ryzyko przeniesienia zakażenia na osoby z grupy ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pracownicy zawodów medycznych; ▪ opiekunowie, osoby z kontaktu z dorosłymi i dziećmi z indywidualnym ryzykiem wystąpienia powikłań pogrypowych i hospitalizacji; ▪ stali opiekunowie dzieci w wieku od 0 do 59 mies.; ▪ osoby świadczące usługi w zamkniętych lub względnie zamkniętych miejscach osobom z grupy ryzyka (np. załoga na statku).
Inni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ osoby świadczące podstawowe usługi społeczne; ▪ osoby z bezpośredniego kontaktu z mięsem skażonym ptasią grypą podczas uboju.

W Kanadzie dostępnych jest kilka szczepionek przeciwko grypie, a poszczególne preparaty zalecane są w odmiennych grupach wiekowych. Ogółem eksperci NACI zalecają coroczne szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań w wieku od 6. miesiąca życia. W populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. do 23. miesiąca życia trzy szczepionki przeciwko grypie są zarejestrowane do stosowania w Kanadzie: IIV3-SD (inaktywowana szczepionka trójwalentna w standardowej dawce, z ang.

VaxigripTetra®

czterowalentna inactywowana 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

standard-dose trivalent inactivated influenza vaccine), **IIV3-Adj** (inaktywowana, adiuwantowa szczepionka trójwalentna, z ang. *trivalent, inactivated, adjuvanted influenza vaccine*), **IIV4-SD** (inaktywowana szczepionka czterowalentna w standardowej dawce, z ang. *standard-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine*). NACI preferuje zastosowanie szczepionek czterowalentnych nad trójwalentnymi w tej grupie wiekowej. W podgrupie dzieci w wieku od 2 do 17 lat rejestracją objęte są trzy szczepionki: **IIV3-SD**, **IIV4-SD** oraz **LAIV4** (żywa, atenuowana szczepionka czterowalentna, z ang. *quadrivalent live attenuated influenza vaccine*). LAIV4 nie są preferowane nad inaktywowanymi preparatami. Podobnie jak wśród młodszych osób, preferowane są szczepionki czterowalentne. W przypadku pacjentów w wieku 2-17 lat z towarzyszącymi chorobami współistniejącymi, zdaniem ekspertów zarówno szczepionki inaktywowane jak i żywe mogą być rozważone do zastosowania w ramach profilaktyki. Wyjątek stanowią chorzy z ciężką astmą (w trakcie leczenia doustnymi lub wziewnymi GKS w wysokich dawkach), świstami oddechowymi w ciągu ostatnich 7 dni oraz zaburzeniami układu odporności (z wyjątkiem kontrolowanej/stabilnej infekcji HIV z prawidłowym funkcjonowaniem układu immunologicznego). Autorzy zwracają uwagę, że zastosowanie żywych szczepionek (LAIV) może wiązać się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, jednak mają wygodniejszą formę (postać donosowa) i stanowią korzystną opcję dla dzieci niechętnych do wstrzyknięć domięśniowych (NACI 2020).

W tabeli poniżej podsumowano rekomendacje NACI dotyczące szczepionek przeciwko grypie dla dzieci.

Tabela 27. Podsumowanie rekomendacji NACI dotyczących szczepionek przeciwko grypie wśród dzieci (NACI 2020).

Grupa wiekowa	Szczepionka	Uwagi
6-23 mies.	IIV3-SD (Agriflu, Fluviral, In-fluvac, Vaxigrip) IIV3-Adj (Fluad Pediatric, Fluad) IIV4-SD (Afluria Tetra, Flulaval Tetra, Fluzone Quadrivalent, In-fluvac Tetra)	W tej grupie wiekowej u osób bez przeciwwskazań preferuje się szczepionki czterowalentne. W przypadku braku dostępności zaleca się stosowanie szczepionki trójwalentnej.
2-17 lat	IIV3-SD (Agriflu, Fluviral, In-fluvac, Vaxigrip) IIV4-SD (Afluria Tetra, Flulaval Tetra, Fluzone Quadrivalent, In-fluvac Tetra) LAIV4 (Flumist Quadrivalent)	Zarówno IIV4-SD i LAIV4 powinny być stosowane u dzieci bez przeciwwskazań, w tym u osób z nieimmunologicznymi stanami niedoborów odporności. W przypadku braku dostępności do szczepionek czterowalentnych rekomenduje się IIV3-SD. LAIV jest przeciwwskazany u dzieci z ciężką postacią astmy oskrzelowej, świstami oddechowymi w ciągu 7 dni przed szczepieniem pomimo stosowania leków, stosujących aspirynę lub preparaty zawierające aspirynę, z niedoborami odporności z wyjątkiem kontrolowanych/stabilnych zakażeń HIV w trakcie leczenia HAART z adekwatną funkcją układu immunologicznego. Ponadto, LAIV4 może być również stosowany u dzieci z kontrolowaną, astmą (z wyjątkiem ciężkiej postaci), mukowiscydozą (u dzieci, które nie przyjmują leczenia immunosupresyjnego).

HAART – wysoce aktywne leczenie antyretrowirusowe (z ang. *highly active antiretroviral therapy*); **IIV** – inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. *inactivated influenza vaccine*); **IIV3-Adj** – adiuwantowa, inaktywowana, trójwalentna szczepionka przeciwko grypie (z ang. *adjuvanted, trivalent, inactivated influenza vaccine*); **IIV3-HD** – wysoka dawka trójwalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (z ang.

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

high-dose trivalent inactivated influenza vaccine); **IIV3-SD** – inaktywowana, trójwalentna szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (z ang. *standard-dose trivalent inactivated influenza vaccine*); **IIV4-SD** – inaktywowana, czterowalentna szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (z ang. *standard-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine*); **LAIV4** – żywa, inaktywowana, czterowalentna szczepionka przeciwko grypie (z ang. *quadrivalent live attenuated influenza vaccine*).

2.9.5.5 *Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)*

Joint Committee on Vaccination and Immunisation wydało pod koniec 2020 r. zalecenia dotyczące szczepionek przeciwko grypie na sezon 2021/2022 (*JCVI 2020*).

W przypadku populacji pediatrycznej w wieku od 2 do < 18 roku życia (z grupy ryzyka) zdaniem ekspertów JCVI szczepionką pierwszego wyboru jest **LAIV**. Dla osób z przeciwwskazaniami do zastosowania żywej, atenuowanej szczepionki JCVI rekomenduje zastosowanie **QIV** (preferencyjnie szczepionki z hodowli z linii komórkowej, a w następnej kolejności z zarodków kurzych). Z kolei, w przypadku pacjentów w wieku < 2 lat z grupy ryzyka preferowaną szczepionką jest **QIV** hodowane na zarodkach kurzych (*JCVI 2020*).

2.9.5.6 *Public Health England – Green Book*

Odnaleziono wytyczne z 2020 r. dotyczące profilaktyki grypy rekomendowanej w Wielkiej Brytanii (*Green Book 2020*).

Szczepienia przeciwko grypie powinny być proponowane najlepiej przed rozpoczęciem sezonu grypowego wszystkim pacjentom w wieku co najmniej 65 lat, osobom w wieku od 6 miesięcy z grupy ryzyka (szczególnie poniżej) oraz pozostałym dzieciom bez dodatkowych czynników ryzyka, które kwalifikują się do szczepienia w ramach trwającego, stopniowo rozszerzanego programu szczepień dla wszystkich dzieci w wieku od dwóch do < 17 lat (*Green Book 2020*).

Wśród pacjentów z grupy ryzyka klinicznego, u których podkreśla się szczególny priorytet szczepienia przeciwko grypie, wyróżnia się pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, przewlekłymi schorzeniami serca, chorobami nerek, wątroby, schorzeniami neurologicznymi, cukrzycą, immunosupresją, asplenią lub dysfunkcją śledziony, kobiety w ciąży oraz pacjentów z otyłością olbrzymią. Lista schorzeń odpowiadających za zwiększone ryzyko powikłań pogrypowych nie jest jednoznacznie określona, a ostateczna decyzja dotycząca szczepienia zostaje podjęta na podstawie indywidualnej oceny klinicznej pacjenta (*Green Book 2020*).

Według doniesień klinicznych wydaje się, że w przypadku dzieci dwie dawki inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie są konieczne do podania w celu uzyskania zadowalającego poziomu przeciwciał

(szczególnie u dzieci młodszych, które otrzymują szczepienie po raz pierwszy). Zastosowanie żywych, atenuowanych szczepionek wiąże się z wytworzeniem większej odporności u dzieci w porównaniu do szczepionek inaktywowanych. Ponadto, wykazano istotną skuteczność szczepionek LAIV już po 1 dawce u dzieci uprzednio nieszczepionych. Wobec powyższego, na podstawie danych klinicznych opracowano poniższe rekomendacje w odniesieniu do poszczególnych grup wiekowych pacjentów:

- dzieci w wieku od 2 do < 17 lat bez dodatkowych czynników ryzyka: rekomenduje się jednorazową dawkę LAIV w sezonie grypowym, niezależnie od wcześniejszych szczepień przeciwko grypie;
- dzieci w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat z grupy ryzyka: rekomenduje się IIV4. W przypadku osób szczepionych pierwszorazowo należy podawać dwie dawki szczepionki w odstępie co najmniej 4 tygodni;
- dzieci w wieku od 2 do < 18 lat z grupy ryzyka: rekomenduje się szczepionkę LAIV w przypadku braku przeciwwskazań. Dzieci szczepione pierwszorazowo w wieku od 2 do < 9 lat powinny otrzymać dwie dawki szczepionki w odstępie co najmniej 4 tygodni. Jeśli druga dawka szczepionki LAIV nie jest dostępna należy podać szczepionkę inaktywowaną. W przypadku przeciwwskazań do podania żywej szczepionki proponuje się profilaktykę czterowalentną szczepionką inaktywowaną (*Green Book 2020*).

W tabeli poniżej podsumowano rekomendacje dotyczące szczepienia przeciwko grypie u dzieci.

Tabela 28. Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażenia grypą wśród dzieci < 18 rż (*Green Book 2020*).

Populacja dzieci	Populacja z grupy ryzyka	Populacja bez czynników ryzyka
6 mies. - < 24 mies.	QIV	-
2 lata - < 18 lat	LAIV (Fluenz Tetra)*	LAIV (Fluenz Tetra)

* w przypadku przeciwwskazań do szczepienia żywą szczepionką rekomenduje się podanie QIV.

2.9.5.7 Australian Government Department of Health

Zgodnie z narodowym programem szczepień w Australii (NIP, z ang. *National Immunisation Program*) rekomenduje się coroczne szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom od 6. miesiąca życia (w przypadku braku przeciwwskazań) celem zmniejszenia ryzyka zachorowania na grypę. Od 2020 r. wszystkie dzieci od 6. miesiąca życia do 5. roku życia mają możliwość szczepienia przeciwko grypie szczepionką finansowaną ze środków publicznych w ramach NIP. Rekomendowaną szczepionką jest **QIV** (*NIP 2020*).

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

Narodowy program szczepień przewiduje refundację szczepionki osobom z grupy ryzyka zachorowania i powikłań infekcji. Finansowaniem objęte są grupy osób: kobiety ciężarne, osoby w wieku do 65 r.ż., Aborygeni i mieszkańcy wysp w Cieśninie Torresa wieku od 6. miesiąca życia, dzieci w wieku od 6 miesięcy do < 5 lat oraz osoby od 6. miesiąca życia z chorobami współistniejącymi. Wśród schorzeń towarzyszących zwiększających ryzyko poważnego przebiegu grypy wyróżnia się: schorzenia sercowe, choroby układu oddechowego, schorzenia neurologiczne, niedobory odporności, cukrzycę, schorzenia nerek, schorzenia hematologiczne oraz stosowania aspiryny u dzieci w wieku 6 mies. do 10 lat (*NIP 2020*).

Najbardziej optymalna ochrona przeciwko infekcji wirusem grypy występuje w pierwszych 3-4 miesiącach od szczepienia. W przypadku małych dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 9. roku życia zaleca się podanie dwóch dawek szczepionki (w odstępie co najmniej 4 tygodni) przy pierwszorazowym podaniu. Ponowne zaszczepienie w tym samym sezonie osób uprzednio zaszczepionych nie jest rekomendowane, jednak w niektórych przypadkach może być korzystne (np. ciąża lub podróże) (*NIP 2020*).

W tabeli poniżej zestawiono dostępne i zalecane szczepionki przeciwko grypie w poszczególnych grupach wiekowych.

Tabela 29. Rekomendowane czterowalentne szczepionki przeciwko grypie stosowane i zalecane w poszczególnych grupach wiekowych na terenie Australii (*NIP 2020*).

Przedział wiekowy	Szczepionki czterowalentne (QIVs)				
	VAXIGRIP TETRA	FLUQUADRI	FLUARIX TETRA	AFLURIA QUAD	FLUAD QUAD
< 6 mies.	X	X	X	X	X
6 mies.- < 5 lat	+	+	+*	X	X
5- < 65 lat	+	+	+	+	X
≥ 65 lat	+	+	+	+	+

* finansowany przez NIP u mieszkańców Australii, z poszczególnymi schorzeniami.

2.9.5.8 Global Initiative for Asthma

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

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

2.9.5.9 American Academy of Emergency Medicine

Wytyczne *American Academy of Emergency Medicine* zalecają przekazywanie informacji na temat szczepień przeciw grypie lekarzom pracującym w szpitalnych oddziałach ratunkowych wszystkim osobom powyżej 6 m.ż. Jeżeli do szpitalnego oddziału ratunkowego zgłasza się niezaszczepiony pacjent, a oddział ten posiada odpowiednie zasoby, należy zaoferować takiej osobie możliwość zaszczepienia. W innym przypadku należy pacjenta skierować do jego lekarza prowadzącego lub przychodni (poziom rekomendacji: B) (Abraham 2015).

2.9.6 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 5 dokumentów zawierających zalecenia dotyczące szczepień przeciwko grypie opracowanych przez polskich ekspertów oraz 9 dokumentów zagranicznych.

W tabeli poniżej podsumowano odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zapobiegania grypie u dzieci.

Tabela 30. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących szczepionek przeciwko grypie.

Towarzystwo	Data	Rekomendacja
Wytyczne krajowe		
<i>Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR 2019)</i>	2019	Zaleca się szczepienia przeciwko grypie u wszystkich zdrowych dzieci bez przeciwwskazań od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku 6-60 miesięcy.
<i>Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR 2019)</i>	2019	Szczepienie przeciwko grypie zaleca się wszystkim osobom, które ukończyły 6. miesiąc życia o ile nie występują przeciwwskazania. Szczególne wskazania do szczepienia istnieją w przypadku osób z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych. Autorzy rekomendują stosowanie szczepionek czterowalentnych.
<i>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2021)</i>	2021	Każde chore na cukrzycę dziecko powinno być szczepione zgodnie z aktualnym programem szczepień ochronnych. Zaleca się coroczne szczepienie przeciwko grypie osobom w wieku powyżej 6. miesiąca życia.
<i>Stanowisko ekspertów FluForum (FluForum 2019)</i>	2019	Eksperti rekomendują rozszerzenie wskazań refundacji szczepionki przeciwko grypie o grupę osób narażonych na wystąpienie powikłań pogrypowych – dzieci do 5. roku życia. W grupie wiekowej 6 – 24 m.ż. podkreśla się możliwość szczepienia produktem VaxigripTetra. Dla osób w wieku od 3 lat (36 mies.) do 17 r.ż. dostępne są szczepionki VaxigripTetra, Inluvac Tetra oraz Fluenz Tetra.
<i>Stanowisko krajowego Konsultanta w dziedzinie pediatrii (Jackowska 2020)</i>	2020	Konsultant podkreśla konieczność wprowadzenia na listę leków refundowanych szczepionki VaxigripTetra dla dzieci po ukończeniu 6. miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz dla dzieci z grup ryzyka od 60. miesiąca do 18 roku życia.
Wytyczne zagraniczne		
<i>World Health Organization (WHO 2021, WHO 2020a)</i>	2021	Rekomenduje się szczepienie przeciwko grypie szczególnie dzieciom w wieku do 6. do 59. miesiąca życia.

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

Towarzystwo	Data	Rekomendacja
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP 2020)	2020	Zaleca się coroczne, rutynowe szczepienia przeciwko grypie wszystkich osób bez przeciwwskazań w wieku od ≥ 6 miesiąca życia.
American Academy of Pediatrics (AAP 2020)	2020	Autorzy wytycznych podkreślają, że szczepionki przeciwko grypie stosowane u dzieci powinny być czterowalentne. Towarzystwo AAP silnie rekomenduje szczepienia przeciwko grypie u wszystkich osób w wieku od 6. miesiąca życia.
National Advisory Committee on Immunization (NACI 2020)	2020	Ogółem rekomenduje się profilaktyczne szczepienie przeciwko grypie u wszystkich osób bez przeciwwskazań w wieku od 6. miesiąca życia. Wśród dzieci w wieku do 6. miesiąca życia do 17 lat eksperci NACI preferują zastosowanie szczepionek czterowalentnych.
Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI 2020)	2020	Dla dzieci w wieku < 2 roku życia z grupy ryzyka preferowaną szczepionką jest szczepionka czterowalentna. Z kolei w grupie wiekowej 2-18 lat z grupy ryzyka rekomenduje się szczepionkę żywą, atenuowaną.
Public Health England – Green Book (Green Book 2020)	2020	Rekomenduje się szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań w wieku co najmniej 65 lat, w wieku do 6. miesięcy z grupy ryzyka oraz pozostałym dzieciom od 2 do 17 lat bez czynników ryzyka. Dla dzieci w wieku 6 mies. – 24 mies. bez czynników ryzyka rekomenduje się szczepionkę QIV. Dla grupy wiekowej 2-18 lat zalecaną szczepionką jest LAIV.
Australian Government Department of Health (NIP 2020)	2020	Ekspertki rekomendują coroczne szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań od 6. miesiąca życia. Rekomendowaną szczepionką jest czterowalentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie. W populacji pacjentów w wieku od 6 mies. do 5 lat dostępne szczepionki to: VaxigripTetra, FluQuadri oraz Fluenz Tetra. W populacji osób w wieku od 5 do < 65 lat dodatkowo istnieje możliwość zaszczepienia produktem Afluria Quadri.
Global Initiative for Asthma (GINA 2020, GINA 2020a)	2020	Autorzy podkreślają kluczową rolę corocznego szczepienia przeciwko grypie wśród pacjentów z astmą oskrzelową.
American Academy of Emergency Medicine (Abraham 2015)	2015	Ekspertki zalecają przekazywanie informacji na temat szczepień przeciw grypie wszystkim osobom powyżej 6 m.ż.

Autorzy odnalezionych wytycznych, zarówno krajowych jak i zagranicznych, zgodnie zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań w wieku od 6. miesiąca życia. Należy zwrócić uwagę, że osoby z grup ryzyka stanowią populację priorytetową, dla których szczepienie przeciwko grypie jest kluczowe i powinno być silnie rekomendowane. Zdaniem większości towarzystw (KLR, AAP, NACI, JCVI, NIP) preferowanym wyborem są szczepionki czterowalentne. W części dokumentów odnaleziono również odniesienie do poszczególnych preparatów handlowych, np. w dokumencie stanowiącym stanowisko ekspertów FluForum wyodrębniono konkretnie, w której grupie wiekowej rekomendowane są poszczególne szczepionki. W powyższym przypadku VaxigripTetra został wyróżniony jako jedyny produkt zalecany w grupie wiekowej od 6. do 24. miesiąca życia. Ponadto, między innymi podkreślono również jego zastosowanie wśród osób w wieku od 3 do 17 lat. VaxigripTetra był ponadto tematem opublikowanego stanowiska Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii, w którym nawiązano do konieczności wprowadzenia na listę leków refundowanych powyższej szczepionki dla dzieci po ukończeniu 6. miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz dla dzieci z grup ryzyka od 60. miesiąca do 18 roku życia.

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

VaxigripTetra był również wymieniony wśród szczepionek rekomendowanych w grupie wiekowej od 6. mies. do 5. r.ż. przez australijskich ekspertów *Australian Government Department of Health*.

W profilaktyce zachorowań na grypę zastosowanie znajdują szczepionki inaktywowane oraz żywe. Większość towarzystw naukowych rekomenduje zastosowanie szczepionek inaktywowanych jednak według niektórych ekspertów (*JCVI 2020, Green Book 2020*) w grupie wiekowej 2-18 lat szczepionką pierwszego wyboru jest LAIV.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano ponadto trzy dokumenty stanowiące rekomendacje specjalistycznych towarzystw (diabetologiczne, astmatyczne, medycyny ratunkowej), w których autorzy również zwracają uwagę na kluczową rolę szczepień przeciwko grypie w opiece pacjentów z chorobami przewlekłymi.

2.9.7 Refundacja w Polsce

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

Obecnie ze środków publicznych w ramach budżetu państwa (NFZ i Ministerstwa Zdrowia) pełnym finansowaniem objęte są wyłącznie rekomendowane szczepienia obowiązkowe zdefiniowane w Programie Szczepień Ochronnych (PSO). Wytyczne zawarte w najnowszym PSO na rok 2021 klasyfikują szczepienie przeciwko grypie jako świadczenie zalecane ze wskazań klinicznych lub indywidualnych w wybranych grupach pacjentów, w tym u dzieci z grup ryzyka, oraz ze względów epidemiologicznych wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia.

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 31. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce (Ernst & Young 2013, MZ 2008).

Typ świadczenia	Osoby ubezpieczone	Osoby nieubezpieczone
Badanie kwalifikacyjne	Narodowy Fundusz Zdrowia	Indywidualnie
Podanie szczepionki	Narodowy Fundusz Zdrowia	Indywidualnie
Zakup szczepionki	Preparat VaxigripTetra lub Influvac Tetra lub Fluenz Tetra w zakresie wskazań objętych refundacją: nabycie szczepionki z odpłatnością 50% Inne preparaty lub w pozostałych grupach pacjentów: indywidualnie lub inne źródło finansowania (samorządy terytorialne, ubezpieczenia prywatne, pracodawcy)	Indywidualnie lub inne źródło finansowania (samorządy terytorialne, ubezpieczenia prywatne, pracodawcy)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronach Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny (<https://szczepienia.pzh.gov.pl/>) w Polsce w sezonie 2020/2021 dostępne są jedynie czterowalentne szczepionki przeciw grypie: inaktywowane – VaxigripTetra, Influvac Tetra, Fluarix Tetra oraz atenuowane – Fluenz Tetra. Aktualnie finansowaniem ze środków publicznych objęte są wyłącznie szczepionki czterowalentne, w tym dwie inaktywowane QIV do podawania domięśniowego: VaxigripTetra i Influvac Tetra oraz jedna szczepionka żywa, atenuowana LAIV4 do podania donosowego: Fluenz Tetra (MZ 18/02/2021).

W tabeli poniżej zestawiono szczepionki przeciwko grypie dostępne w Polsce wraz ze wskazaniami rejestracyjnymi, refundacyjnymi oraz ceną.

Tabela 32. Szczepionki przeciwko grypie dostępne w Polsce.

Nazwa	Rodzaj	Podanie	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne*	Cena w PL*
Szczepionki czterowalentne					
VaxigripTetra (ChPL VaxigripTetra 2020)	QIV	i.m.	Czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży oraz dzieci od ukończenia 6. m.ż.; biernie uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej 6. mies. po szczepieniu kobiet w ciąży.	Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce; Profilaktyka grypy u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych [^]	Poziom odpłatności: 50% Wysokość dopłaty: 22,88 zł
Fluenz Tetra (ChPL Fluenz Tetra 2020)	LAIV4	donosowe	Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 mies. do < 18 lat	Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonego 24. m.ż. do ukończonego 60 m.ż.	Poziom odpłatności: 50% Wysokość dopłaty: 47,87 zł
Influvac Tetra (ChPL Influvac Tetra 2020)	QIV	i.m.	Profilaktyka grypy zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat.	Profilaktyka grypy u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych [^] oraz u kobiet w ciąży	Poziom odpłatności: 50% Wysokość dopłaty: 24,95 zł
Fluarix Tetra (ChPL Fluarix Tetra 2020)	QIV	i.m.	Czynne uodparnianie osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6. mies. życia w celu zapobiegania zachorowaniu na gripę wywołaną przez dwa podtypy wirusa A oraz dwie linie wirusa grypy B zawarte w szczepionce.	Brak refundacji w PL	bd.

Wszystkie powyższe szczepionki zawierają antygeny powierzchniowe wirusa grypy szczepów namnażanych w zarodkach kurzych pochodzących ze zdrowych stad;

* zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 18.02.2021 r. (MZ 18/02/2021).

[^] 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurodegeneracyjne; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepieniu tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego).

Z uwagi na wzmożone zainteresowanie szczepieniami przeciwko grypie w czasie pandemii COVID-19 w październiku 2020 r. Resort zdrowia wyraził zgodę na czasowe dopuszczenie do użytku dodatkowych

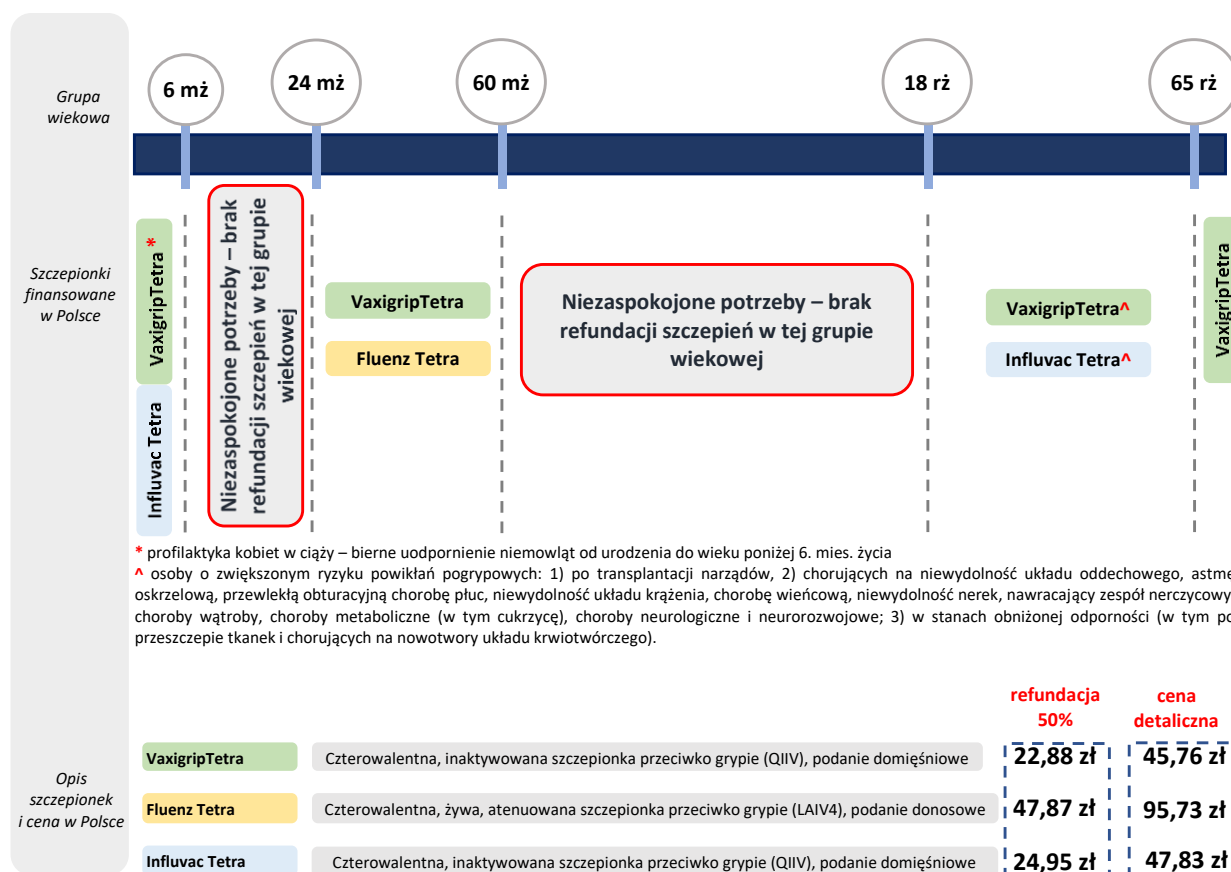
VaxigripTetra®

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 tyś. dawek indyjskiego produktu VaxiFlu 4 z zaznaczeniem, że szczepionka ma być dostarczona do Polski w ciągu 60 dni. VaxiFlu 4 to szczepionka czterowalentna, inaktywowana (MZ 2020).

Na wykresie poniżej przedstawiono aktualną sytuację refundacją szczepień przeciwko grypie w Polsce.

Tabela 33. Aktualna sytuacja refundacyjna szczepień przeciwko grypie w Polsce (MZ 18/02/2021).



Należy zwrócić uwagę, że aktualnie w Polsce refundacją objęte są trzy preparaty czterowalentnych szczepionek przeciwko grypie – VaxigripTetra, Fluenz Tetra i Influvac Tetra. Profilaktyką objęte są pośrednio dzieci w wieku < 6 mies., gdyż produkt VaxigripTetra, (jak również Influvac Tetra) jest finansowany u kobiet w ciąży, co pozwala na bierne uodpornienie niemowląt. Ponadto, dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia mają możliwość skorzystania z dofinansowania do szczepionki VaxigripTetra oraz Fluenz Tetra. Fluenz Tetra jest szczepionką żywą, atenuowaną, wobec czego istnieje więcej przeciwwskazań do jego zastosowania. Powyższa szczepionka ma postać donosową, co znacznie ułatwia szczepienie dzieci młodszych, jednakże równocześnie jest dwukrotnie droższa od szczepionek inaktywowanych. Refundacja szczepienia przeciwko grypie w Polsce obejmuje

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

również grupę wiekową 18-65 lat, dla której dostępne są preparaty: VaxigripTetra oraz Influvac Tetra, a także grupę wiekową ≥ 65 lat, dla której dostępny jest produkt VaxigripTetra. Wobec powyższego, rozważając niezaspokojone potrzeby zdrowotne w populacji polskiej, na uwagę zasługują dwie grupy wiekowe, które w Polsce nie są objęte finansowaniem szczepionek przeciw grypie – **dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia** – gdzie również wyszczepialność w Polsce jest bardzo niska.

3 Wybór populacji docelowej

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

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

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 18.02.2021 r. produkt leczniczy VaxigripTetra jest objęty refundacją w warunkach polskich z poziomem finansowania 50% w ramach czynnego uodparniania osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, profilaktyce kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24. miesiąca życia do ukończonego 60. miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18 roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych (*MZ 18/02/2021*).

Ponadto, uwzględniając rekomendacje towarzystw naukowych, w tym szczególnie stanowiska polskich ekspertów, na uwagę zasługuje grupa wiekowa 6-24 m.ż. oraz 60 m.ż.-18 r.ż. (wg Krajowego Konsultanta), a także dzieci do 5. r.ż. (zdaniem ekspertów FluForum), które mają ograniczony dostęp do finansowanych szczepień przeciwko grypie. Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia dla dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia brak jest finansowania jakiegokolwiek szczepionki przeciwko grypie w Polsce w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B.

Uwzględniając powyższe argumenty, celem raportu będzie wnioskowanie o rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla produktu VaxigripTetra o **czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce**, wśród których wyszczepialność w Polsce jest bardzo niska. 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.

4 Liczebność populacji docelowej

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

[Redacted text block]

Tabela 34. Liczebność populacji docelowej [Redacted]

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

5 Opis ocenianej interwencji – VaxigripTetra

Szczepionka VaxigripTetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa podtypy B) zawartym w szczepionce. Szczepionka powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Powyższe przeciwciała neutralizują wirusy grypy. Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (HAI, z ang. *hemagglutination-inhibition*) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anti-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. Według niektórych źródeł miana przeciwciał anti-HA $\geq 1:40$ uznaje się jako miana przeciwciał chroniące przed grypą (*ChPL VaxigripTetra 2020*).

Szczepionka VaxigripTetra jest zarejestrowana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:

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

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

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

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

Tabela 35. Opis ocenianej interwencji – VaxigripTetra (czterowalentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sanofi Pasteur 14 Espace Henry Vallée 69007 Lyon, Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	23540
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2016
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	08/2020
	Grupa farmakoterapeutyczna	Szczepionka przeciw grypie
	Kod ATC	07BB02
	Dostępne preparaty	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u>	Szczepionka VaxigripTetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce. Szczepionka VaxigripTetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy.
		Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition-HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anti-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anti-HA $\geq 1:40$ uznawane jako miana przeciwciał chroniące przed grypą stwierdzano do 50% osób badanych. Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO.

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

<p>Wskazanie</p>	<p>Coroczne szczepienie szczepionką VaxigripTetra nie było oceniane. Jednakże w oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p><u>Właściwości farmakokinetyczne</u></p> <p>Nie dotyczy.</p> <p>Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia, - bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.1). <p>Zastosowanie szczepionki VaxigripTetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>W oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p>Dorośli: jedna dawka 0,5 ml.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach. • Niemowlęta poniżej 6 miesięcy życia: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki VaxigripTetra (czynne uodpornienie) nie zostało określone. Brak dostępnych danych. Bierne uodpornienie: podanie jednej dawki 0,5 ml kobietom w ciąży może chronić niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy, jednak nie wszystkie z tych niemowląt będą chronione. <p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Szczepionkę podaje się jako wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne.</p> <p>Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, lub mięsień naramienny u dzieci od 36. miesiąca życia i u dorosłych.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w ilościach śladowych, taki jak pozostałość jaja (albumina jaja kurzego, białka kurze), neomycyna, formaldehyd i octoxynol-9.</p> <p>Szczepienie powinno być odroczone u pacjentów z chorobą przebiegającą z umiarkowaną lub wysoką gorączką, lub ostrą chorobą.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Identyfikowalność</p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</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

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

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

W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki VaxigripTetra donaczyniowo.

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

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

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

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

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

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

Szczepionka VaxigripTetra zawiera potas i sód

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

bd.

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

5.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy VaxigripTetra jest finansowany ze środków publicznych w ramach listy aptecznej we wskazaniu: <1>Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce; <2>Profilaktyka grypy u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) (MZ 18/02/2021).

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy VaxigripTetra był do tej pory dwukrotnie oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W tabeli poniżej zestawiono odnalezione na portalu AOTMiT wnioski refundacyjne dotyczące szczepionki VaxigripTetra.

Tabela 36. Wnioski refundacyjne dla produktu VaxigripTetra.

Nr zlecenia	Wskazanie	Decyzja
184/2020 Data: 17.08.2020 (SRP 70/2020, AOTMiT 70/2020)	Brak szczegółowych informacji we wniosku (wskazanie zaznaczone)	SRP: rekomendacja pozytywna , Rada Przejrzystości nie zgłosiła uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka <u>Opinia Prezesa AOTMiT</u> : Prezes rekomenduje objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra we wnioskowanym wskazaniu.
137/2017 Data: 09.10.2017 (SRP 163/2017, AOTMiT 90/2017)	Czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B.	SRP: Rada uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu VaxigripTetra w niniejszym wskazaniu pod warunkiem zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, obniżających koszty dla pacjenta i płatnika publicznego. <u>Opinia Prezesa AOTMiT</u> : Prezes rekomenduje objęcie szczepionki VaxigripTetra refundacją we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka oraz znaczącego obniżenia ceny.

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

W przypadku wniosku refundacyjnego z 2017 r. dotyczącego objęcia finansowaniem produktu Vaxigrip-Tetra we wskazaniu do zapobiegania grypie u pacjentów po ukończeniu 65 roku życia zarówno opinią Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT refundacja była określona jako zasadna pod warunkiem modyfikacji kosztów szczepionki. Swoją decyzję argumentowano wysoką potrzebą profilaktyki zachorowania na grypę wśród osób z grup ryzyka tj. narażonych ma zwiększone ryzyko powikłań grypowych i hospitalizacji (w tym osób po ukończeniu 65 roku życia) co jest poparte wytycznymi krajowych oraz międzynarodowych Towarzystw i ekspertów (SRP 163/2017, AOTMiT 90/2017). W przypadku wniosku z 2020 r. szczegółowe dane dotyczące wnioskowanego wskazania zostały zaczerpnięte. Zarówno w opinii Prezesa AOTMiT jak i Rady Przejrzystości objęcie refundacją w analizowanym wskazaniu jest zasadne (SRP 70/2020, AOTMiT 70/2020).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego VaxigripTetra w zapobieganiu grypie (ICD-10 J09, J10, J11) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 17.03.2021 r.

Tabela 37. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego VaxigripTetra

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

Australijski komitet *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* wnioskował w 2019 r. o uwzględnienie produktu leczniczego VaxigripTetra na liście leków refundowanych w ramach programu NIP (z ang. *National Immunisation Program*) w zastosowaniu w ramach profilaktyki sezonowego zachorowania na grypę u pacjentów w wieku od 6 miesiąca życia do < 5 r.ż., którzy aktualnie nie są w programie NIP. Ponadto, wnioskowano również o uwzględnienie szczepionki VaxigripTetra w ramach profilaktyki sezonowego zachorowania na grypę u osób z grupy ryzyka w tym osób w wieku ≥ 65 lat, osób w wieku ≥ 6 mies. z grupy ryzyka wystąpienia komplikacji po zakażeniu wirusem grypy, Aborygenów i ludność wyspy Cieśniny Torresa w wieku ≥ 6 mies. oraz kobiet w ciąży. W opinii komisji PBAC uwzględnienie produktu VaxigripTetra na listach leków refundowanych jest słuszne. Swoją decyzję oparto na doniesieniach

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

naukowych wskazujących na istotną skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu do placebo. Ponadto, w populacji pacjentów 6 mies. – 5 r.ż. interwencja okazała się efektywna kosztowo. W porównaniu do innych szczepionek czterowalentnych produkt VaxigripTetra jest nie gorszy (*non-inferior*) przy analogicznym dawkowaniu (*PBAC 2019*).

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

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych szczepienie czterowalentnymi szczepionkami przeciw grypie rekomendowane jest wszystkim osobom bez przeciwwskazań od 6. miesiąca życia. W Polsce wyszczepialność osób poniżej 18. roku życia jest bardzo niska (aktualnie ok. 2%). Aktualnie refundacją objęte są trzy preparaty szczepionek przeciwko grypie – dwie czterowalentne inaktywowane (VaxigripTetra i Influvac Tetra) oraz jedna czterowalentna żywa, atenuowana (Fluenz Tetra). Refundacją dotyczącą czynnego uodparniania w grupie dzieci od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia objęty jest VaxigripTetra i Fluenz Tetra. Należy zwrócić uwagę, że nie wszystkie grupy wiekowe dzieci w Polsce mają dostęp do finansowanych szczepionek. Niezaspokojone potrzeby w kontekście szczepień przeciwko grypie występują w dwóch grupach wiekowych – **od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia**, dla których żadna ze szczepionek nie jest objęta dofinansowaniem. Podgrupy te stanowią populację docelową w niniejszym raporcie.

W podgrupie wiekowej **od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia** jak wspomniano brak jest refundowanych szczepionek do czynnego uodparniania przeciw grypie w Polsce. Inne potencjalnie dostępne szczepionki zarejestrowane są dla starszych grup wiekowych (Influvac Tetra – dzieci w wieku od 3 lat; Fluenz Tetra – dzieci i młodzież od 24. m.ż. do < 18 r.ż.) lub nie są w rzeczywistości dostępne w sprzedaży w Polsce (Fluarix Tetra – dzieci od ukończenia 6. m.ż.). Wobec powyższego w tej grupie wiekowej jako komparator dla ocenianej interwencji – szczepionki VaxigripTetra – należy przyjąć **brak szczepienia** (lub placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia).

Dla podgrupy wiekowej **od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia** w warunkach polskich również żadna ze szczepionek nie jest objęta finansowaniem. Oprócz ocenianego produktu na rynku polskim obecnie dostępne są inne szczepionki czterowalentne: Influvac Tetra oraz Fluenz Tetra. Wskazania rejestracyjne powyższych preparatów obejmują analizowaną grupę wiekową – Influvac Tetra (dorośli i dzieci w wieku od 3 lat), Fluenz Tetra (zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży od 24. m.ż. do < 18 r.ż.). Jak wspomniano, w czynnym uodparnianiu dorosłych i dzieci od ukończenia 6. m.ż. dopuszczona do obrotu jest również szczepionka Fluarix Tetra jednak rzeczywista dostępność w Polsce dla tego produktu jest znacznie ograniczona (nie jest również objęty refundacją w żadnym ze wskazań), dlatego został pominięty w doborze komparatorów dla VaxigripTetra. Biorąc pod uwagę niską wyszczepialność u dzieci, jako główny komparator w tej grupie wiekowej w pierwszej kolejności również należy wskazać **brak szczepienia** (lub placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia). Dodatkowo można uwzględnić inną dostępną szczepionkę inaktywowaną **Influvac Tetra** (nieobjęta refundacją), która może być zastępowana refundowaną szczepionką VaxigripTetra. Natomiast Fluenz Tetra należy do szczepionek żywych, atenuowanych, o podaniu donosowym i stanowi wygodną, ale równocześnie dwukrotnie droższą formę szczepienia przeciwko grypie. Można przyjąć, że osoby, które dotychczas dokonywały zakupu Fluenz Tetra za około 95 zł celem bezbolesnego ich podania u dziecka (zamiast wybrania iniekcji szczepionki inaktywowanej za około 45-47 zł) nadal będą ją wybierały, nawet jeżeli pojawi się refundacja VaxigripTetra. Natomiast pojawienie się refundowanego preparatu VaxigripTetra spowoduje, że będzie on przejmował rynek od nier refundowanych szczepionek inaktywowanych (w szczególności szczepionki Influvac Tetra).

8 Dobór punktów końcowych

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania 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 18. roku życia. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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*).

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

Tabela 38. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)</p>	<p>Dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia</p>	<p>Dopuszczano próby z szerszą populacją (także osób dorosłych), gdzie przedstawiono osobne wyniki dla dzieci i młodzieży w wieku do 18. roku życia.</p> <p>Dopuszczano próby ogólnie dotyczące populacji dzieci, bez szczegółowych kryteriów wiekowych warunkowanych aktualnymi zasadami refundacyjnymi w Polsce.</p> <p>Nie włączano badań, w których oceniano bierne uodpornianie się niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	VaxigripTetra – szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV)	Czterowalentne inaktywowane szczepionki o innej nazwie handlowej lub brak możliwości określania rodzaju szczepionki, szczepionki atenuowane, szczepionki trójwalentne
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Brak szczepienia przeciw grypie, placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia (TIV – jako wspólny komparator w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim z Influvac Tetra – w populacji od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia) Influvac Tetra – w populacji od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia <u>Porównanie pośrednie:</u> Influvac Tetra (badania RCT bezpośrednio porównujące z TIV lub placebo) – w populacji od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia	W przypadku badań dla VaxigripTetra nie wymagano obecności grupy kontrolnej Ze względu na specyficzne kryteria refundacyjne w polskich warunkach w przypadku Influvac Tetra 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
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>)	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej <u>Porównanie pośrednie:</u> badania z randomizacją porównujące Influvac Tetra z TIV lub placebo	Opisy przypadków i serii przypadków Badania nieopublikowane w pełnym tekście

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

9.2 Analiza ekonomiczna

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

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego VaxigripTetra w ramach wnioskowanego wskazania, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego VaxigripTetra w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach wnioskowanego wskazania.

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

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

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

10 Załączniki

10.1 Opis komparatora – Influvac Tetra

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Influvac Tetra z sierpnia 2020 (*ChPL Influvac Tetra 2020*).

Tabela 39. Opis komparatora – Influvac Tetra (czterowalentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Mylan IRE Healthcare Ltd. Unit 35/36 Grange Parade Baldoyle Industrial Estate Dublin 13 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	24272
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 wrzesień 2017 r.
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	08/2020
	Grupa farmakoterapeutyczna	szczepionka przeciw grypie
	Kod ATC	J 07 BB 02
	Dostępne preparaty	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana

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

<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Influvac Tetra daje aktywną odporność na cztery szczepy wirusa grypy: szczep A/(H1N1), szczep A/(H3N2) i dwa różne rodzaje wirusa grypy szczepu B (z linii Victoria i Yamagata). Influvac Tetra wytwarzany według tego samego procesu co trójwalentna szczepionka Influvac, indukuje swoiste przeciwciała przeciwko hemaglutyninie. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy.</p> <p>Stężenie przeciwciał oznaczone w teście zahamowania hemaglutynacji (ang. HI, <i>hemagglutination-inhibition</i>) po szczepieniu inaktywowaną szczepionką przeciw grypie nie zostało skorelowane z ochroną przed zachorowaniem na grypę, ale używa się go do pomiaru aktywności szczepionki.</p> <p>Odpowiedź immunologiczną osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne lub szczepy pokrewne szczepom wirusa zawartym w szczepionce jest różny, ale zazwyczaj wynosi od 6 do 12 miesięcy od chwili szczepienia.</p> <p><u>Właściwości farmakokinetyczne</u></p> <p>Nie dotyczy.</p>
<p>Wskazanie</p>	<p>Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych.</p> <p>Influvac Tetra jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat.</p> <p>Influvac Tetra powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p><i>Dorośli:</i> 0,5 ml.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Dzieci w wieku od 3 do 17 lat: 0,5 ml.</p> <p>Dzieci w wieku poniżej 9 lat, które nie były wcześniej szczepione sezonową szczepionką przeciw grypie: druga dawka 0,5 ml powinna zostać podana po przerwie trwającej przynajmniej 4 tygodnie.</p> <p>Dzieci w wieku poniżej 3 lat: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Influvac Tetra.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Sposób podawania</p> <p>Szczepionkę należy podawać domięśniowo lub głęboko podskórnio.</p> <p>Nadwrażliwość na substancje czynne lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą oraz na jakikolwiek składnik mogący występować w ilościach śladowych, taki jak pozostałości jaja kurzego (albumina jaja kurzego, białka kurze), formaldehyd, bromek cetylotrimetyloamoniowy, polisorbat 80 lub gentamycynę.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinien być zapewniony nadzór i odpowiednia pomoc, na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki.</p> <p>Szczepionki Influvac Tetra nie należy w żadnym wypadku podawać donaczyniowo.</p> <p>Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, ta szczepionka powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.</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

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem mogą wystąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia.

Szczepionka Inluvac Tetra nie jest skuteczna wobec wszystkich istniejących szczepów wirusa grypy. Szczepionka Inluvac Tetra jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana.

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

Odpowiedź ze strony układu immunologicznego u pacjentów z wrodzoną lub nabytą immunosupresją może być niewystarczająca.

Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, co oznacza, że jest „wolny od sodu”.

Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) w dawce, co oznacza, że jest „wolny od potasu”.

bd.

10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Inluvac Tetra jest objęty finansowaniem w warunkach polskich w ramach listy aptecznej we wskazaniu: Profilaktyka grypy u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) oraz u kobiet w ciąży (MZ 18/02/2021).

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

10.2 Szczepionki refundowane w Polsce w zapobieganiu grypy

Tabela 40. Szczepionki refundowane w Polsce w zapobieganiu grypie (MZ 18/02/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa)</i>	Fluenz Tetra, aerozol do nosa, zawiesina, 1 dawka	247.1, Szczepionki przeciw grypie- postać donosowa	79,12	83,08	95,73	95,73	Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia	50%	47,87
<i>Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum (Szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana)</i>	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	247.0, Szczepionki przeciw grypie	37,80	39,69	47,83	45,76	Profilaktyka grypy u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) oraz u kobiet w ciąży	50%	24,95
<i>Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana</i>	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	247.0, Szczepionki przeciw grypie	35,83	37,62	45,76	45,76	<1>Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w	50%	22,88

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
							szczepionce; <2>Profilaktyka grypy u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego)		

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

10.3 Klasyfikacja siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych

10.3.1 Kolegium Lekarzy Rodzinnych

Tabela 41. Klasyfikacja siły zaleceń (KLR 2019).

Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania w praktyce
I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda jest korzystna, skuteczna i przydatna	Jest zalecane/jest wskazane
II	Dowody naukowe są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody	
IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność	Należy rozważyć
IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności	Można rozważyć
III	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa	Nie zaleca się

Tabela 42. Poziom wiarygodności danych naukowych (KLR 2019).

Poziom	Definicja
A	Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz.
B	Dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.
C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, analiz retrospektywnych, rejestrów.

10.3.2 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

Tabela 43. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne w "Standardach leczenia cukrzycy" (PTD 2020).

Poziom	Opis
A	<p>Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej; ▪ dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez <i>Centre for Evidence-Based Medicine</i> uniwersytetu w Oksfordzie.</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej ▪ dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych.
B	<p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru ▪ dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (<i>case-control</i>).</p>
C	<p>Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki ▪ dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną) ▪ dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków

Poziom	Opis
	Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem.
E	Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

10.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).....	14
Tabela 2. Różnice pomiędzy trzema wirusami grypy wywołującymi zakażenia u ludzi (<i>Makowiec-Dyrda 2016</i>)....	16
Tabela 3. Metody identyfikacji wirusa i czas oczekiwania na wyniki (<i>Kuchar 2020</i>).....	19
Tabela 4. Istotne w diagnostyce i postępowaniu różnice pomiędzy grypą a "przeziębieniem" (<i>Makowiec-Dyrda 2019</i>).	19
Tabela 5. Powikłania grypy i możliwe konsekwencje zdrowotne (<i>Makowiec-Dyrda 2019</i>).	21
Tabela 6. Częstość występowania wybranych powikłań grypy (<i>Ściubisz 2016</i>).	22
Tabela 7. Definicja przypadku grypy stosowana na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (<i>NIZP-PZH 2018</i>).....	25
Tabela 8. Porównanie liczby zachorowań i hospitalizacji z powodu grypy i podejrzeń zachorowań na grypę (<i>OPZG 2021</i>).	27
Tabela 9. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę z podziałem na grupy wiekowe w sezonie 2018/2019 (<i>FluForum 2019</i>).	27
Tabela 10. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 000 ludności w latach 2009-2019 (<i>Wojtyniak 2020</i>).....	28
Tabela 11. Liczba potwierdzonych zgonów z powodu grypy w czasie ostatnich 5 sezonów grypowych w Polsce (<i>FluForum 2019, OPZG 2021</i>).....	29
Tabela 12. Zestawienie danych refundacyjnych dla szczepionek czterowalentnych dostępnych w Polsce (<i>NFZ 2021</i>).	30
Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J09, J10, J11 (<i>ZUS 2020</i>).	31
Tabela 14. Szczepionki przeciwko grypie.	36
Tabela 15. Niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu przeciw grypie (<i>Kuchar 2020, Makowiec-Dyrda 2019</i>).	37
Tabela 16. Przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie (<i>Makowiec-Dyrda 2019</i>).	37
Tabela 17. Przeciwwskazania do stosowania inaktywowanych i żywych atenuowanych szczepionek przeciwko grypie (<i>KLR 2019</i>).....	39
Tabela 18. Średnie poziomy zaszczepienia populacji pediatrycznej w sezonach 2015/2016-2020/2021 w Polsce (<i>OPZG 2021</i>).....	41
Tabela 19. Szczególne zalecenia stosowania szczepienia przeciwko grypie (<i>PSO 2021</i>).....	43
Tabela 20. Wskazania medyczne i epidemiologiczne do szczepień przeciwko grypie wg KLR (<i>KLR 2019</i>).....	45
Tabela 21. Rekomendacje dotyczące profilaktyki grypy (<i>KLR 2019</i>).....	46
Tabela 22. Dostępne w sezonie 2019/2020 szczepionki przeciw grypie (<i>FluForum 2019</i>).	47
Tabela 23. Rekomendowany przez WHO skład szczepionek przeciw grypie na sezon 2021/2022 (<i>WHO 2021</i>)....	47
Tabela 24. Szczepionki przeciw grypie dostępne w USA (<i>ACIP 2020</i>).....	48
Tabela 25. Szczepionki przeciw grypie rekomendowane w USA na sezon 2020/2021 (<i>AAP 2020</i>).....	50
Tabela 26. Grupy priorytetowe szczepień przeciwko grypie (<i>NACI 2020</i>).....	51

Tabela 27. Podsumowanie rekomendacji NACI dotyczących szczepionek przeciwko grypie wśród dzieci (<i>NACI 2020</i>).	52
Tabela 28. Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażenia grypą wśród dzieci < 18 rż (<i>Green Book 2020</i>).	54
Tabela 29. Rekomendowane czterowalentne szczepionki przeciwko grypie stosowane i zalecane w poszczególnych grupach wiekowych na terenie Australii (<i>NIP 2020</i>).....	55
Tabela 30. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących szczepionek przeciwko grypie.....	56
Tabela 31. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce (<i>Ernst & Young 2013, MZ 2008</i>).	60
Tabela 32. Szczepionki przeciwko grypie dostępne w Polsce.	61
Tabela 33. Aktualna sytuacja refundacyjna szczepień przeciwko grypie w Polsce (<i>MZ 18/02/2021</i>).	62
Tabela 34. Liczebność populacji docelowej [REDACTED]	66
Tabela 35. Opis ocenianej interwencji – VaxigripTetra (czterowalentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie).	68
Tabela 36. Wnioski refundacyjne dla produktu VaxigripTetra.	71
Tabela 37. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego VaxigripTetra.....	73
Tabela 38. Kryteria PICOS.....	80
Tabela 39. Opis komparatora – Influvac Tetra (czterowalentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie). ..	84
Tabela 40. Szczepionki refundowane w Polsce w zapobieganiu grypie (<i>MZ 18/02/2021</i>).....	87
Tabela 41. Klasyfikacja siły zaleceń (<i>KLR 2019</i>).....	89
Tabela 42. Poziom wiarygodności danych naukowych (<i>KLR 2019</i>).....	89
Tabela 43. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne w "Standardach leczenia cukrzycy" (<i>PTD 2020</i>).....	89

Spis Wykresów

Wykres 1. Zapadalność/100 tysięcy ludności na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2019 (NIZP-PZH 2019).	28
Wykres 2. Szacunkowe liczby dawek szczepionek przeciw grypie sprzedanych na rynku polskim w latach 2011-2020 oraz poziom wyszczepialności przeciw grypie populacji polskiej (OPZG 2021).	40

Piśmiennictwo

- AAP 2020** American Academy of Pediatrics. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020–2021. PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).
- Abraham 2015** Abraham MK, Perkins J, Vilke GM, Coyne CJ. Influenza in the Emergency department: Vaccination, diagnosis and treatment: clinical practice paper approved by American Academy of Emergency Medicine Clinical Guidelines Committee. J Emerg Med. . 2016 Mar;50(3):536-42
- ACIP 2020** Advisory Committee on Immunization Practices. Influenza ACIP Vaccine Recommendations. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- 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/>
- AOTMiT 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Schemat PPZ.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/programy-polityki-zdrowotnej/schemat-ppz/>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- AOTMiT 70/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 70/2020.
- AOTMiT 90/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 90/2017.
- Basha 2011** Basha S, Hazenfeld S, Brady RC, Subbramanian RA. Comparison of antibody and T-cell responses elicited by licensed inactivated- and live-attenuated influenza vaccines against H3N2 hemagglutinin. Hum Immunol. 2011;72:463–469.
- Belshe 2000** Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, Treanor J, Zangwill K, Hayden FG, Bernstein DI, Kotloff K, King J, Piedra PA, Block SL, Yan L, Wolff M. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. J Infect Dis. 2000;181:1133–1137.
- Beyer 2004** Beyer WE, Palache AM, Lüchters G, Nauta J, Osterhaus AD. Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? Virus Res. 2004;103(1-2):125-32.
- Black 2011** Black S, Nicolay U, Vesikari T, Knuf M, Del Giudice G, Della Cioppa G, Tsai T, Clemens R, Rapuoli R. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:1081–1085.
- Bugarini 2010** Bugarini R, Casula D, Groth N, Lattanzi M, Holmes S, Podda A. Associations of the correlates of protection and implication on the statistical power for demonstrating non-inferiority: application of a re-sampling method on a large phase III influenza vaccine clinical trial. Vaccine. 2010;28(46):7401-6.

- ChPL Fluarix 2016** Charakterystyka produktu leczniczego Fluarix z dn. 22.04.2016 r.
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- ChPL Fluarix Tetra 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Fluarix Tetra z dn. 07/2020
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- ChPL Fluenz Tetra 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Fluenz Tetra z dn. 06.08.2020 r.
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- ChPL Influvac 2013** Charakterystyka produktu leczniczego Influvac z dn. 27.03.2013 r.
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- ChPL Influvac Tetra 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Influvac Tetra z dn. 08/2020
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- ChPL Vaxigrip 2018** Charakterystyka produktu leczniczego Vaxigrip z dn. 08.2020 r.
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- ChPL VaxigripTetra 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra z dn. 08.2020. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35346>
Data ostatniego dostępu: 03.02.2021 r.
- Demicheli 2014** Demicheli V, Jefferson T, Al Ansary LA, et al. Vaccines for prevention influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev 2014; 3:
- ECDC 2012** European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. Stockholm, October 2012.
Dostępne online pod adresem: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Seasonal%20influenza%20vaccination%20of%20children%20and%20pregnant%20women.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- ECDC 2017** European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe. Vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for eight influenza seasons: 2007–2008 to 2014–2015. Stockholm: ECDC; 2017.
Dostępne online pod adresem: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/influenza-vaccination-2007%E2%80%932008-to-2014%E2%80%932015.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- ECDC 2018** European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States. Stockholm: ECDC; 2018.
Dostępne online pod adresem: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Seasonal-influenza-antiviral-use-EU-EEA-Member-States-December-2018_0.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- EMA 1997** The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. Committee for proprietary Medicinal Products (CPMP) 12 March 1997.
- EMA 2014** European Medicines Agency. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluenz>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.

- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014. 21 July 2016.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on Influenza vaccines – Quality module. EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1 20 July 2017.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- Ernst & Young 2013** Ernst & Young. Grypa i jej koszty. Wstępne studium w projekcie dotyczącym wypracowania rozwiązania na poziomie narodowym umożliwiającego istotne zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie sezonowej w Polsce.
Dostępne online pod adresem: http://opzg.cn-panel.pl/resources/artykuly/o_programie/dokumenty_programowe/Raport_I_EY_Grypa_i_jej_koszty.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r..
- FDA 2007** Guidance for Industry. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. May 2007.
Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM091990.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- Flannery 2017** Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, Santibanez TA, O'Halloran A, Lu PJ, Chen J, Foppa IM, Gargiullo P, Bresee J, Singleton JA, Fry AM. Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010-2014. *Pediatrics*. 2017;139(5). pii: e20164244.
- FluForum 2019** FluForum 2019. Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2019/2020.
- Forrest 2008** Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rappaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:1042–1053.
- Fragaszy 2018** Fragaszy EB, Warren-Gash C, White PJ, Zambon M, Edmunds WJ, Nguyen-Van-Tam JS, Hayward AC; Flu Watch Group. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: Results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(1):171-182.
- GINA 2020** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 Update).
- GINA 2020a** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (INTERIM GUIDANCE: Updated 20 Dec 2020). Dostępne online pod adresem: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/12/GINA-interim-guidance-on-COVID-19-and-asthma-20_12_20.pdf Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- Green Book 2020** Public Health England – Green Book. Guidance. Flu in the children and young people’s secure estate. Dostęp on-line pod adresem:

- <https://www.gov.uk/government/publications/seasonal-flu-in-the-children-and-young-peoples-secure-estate/flu-in-the-children-and-young-peoples-secure-estate-guidance#preparation-and-vaccination>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2020).
Dostęp on-line:
<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-06-2020,6,28.html>
- HAS 2018** Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence. Vaxigrip. 11 juillet 2018.
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- He 2006** He XS, Holmes TH, Zhang C, Mahmood K, Kemble GW, Lewis DB, Dekker CL, Greenberg HB, Arvin AM. Cellular immune responses in children and adults receiving inactivated or live attenuated influenza vaccines. *J Virol.* 2006;80:11756–11766
- Hefferson 2008** Hefferson T, Rivetti A, Harnden A, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1:CD004879.
- 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.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J09-J18>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- ICD-11 2020** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2020) Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f145723401>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- Jackowska 2020** Jackowska T. Stanowisko Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Pediatrii. KK/PED/10/10/2020. Warszawa, 20.10.2020
- JCVI 2020** Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccine for 2020/2021. November 2020.
- KLR 2019** Kolegium Lekarzy Rodzinnych. Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Kraków 2019.
- Kuchar 2020** Kuchar E, Mrukowicz J, Sawiec P, Gładysz A. Grypa. W: *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2020. Dostęp elektroniczny. Data ostatniego dostępu: 04.02.2021 r.
- Lafond 2013** Lafond KE, Englund JA, Tam JS, Bresee JS. Overview of Influenza Vaccines in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013;2(4):368-78.
- Makowiec-Dyrda 2016** Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A, Kochan P, Drzewiecki A, Garlicki A, Lukas W, Horst-Sikorska W, Buczkowski K, Chlabicz S. Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2016).

- Makowiec-Dyrda 2019** Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A, Kochan P, Drzewiecki A, Garlicki A, Lukas W, Horst-Sikorska W, Buczkowski K, Chlabicz S. Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019).
- 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
- MZ 18/02/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
- MZ 2008** Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz.U. 2008 nr 234 poz. 1570
Dostępne online pod adresem: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20082341570>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- MZ 2020** Minister Zdrowia. DOP/00608/20. Warszawa, 8 października 2020.
- NACI 2020** National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2020–2021
- NFZ 2017** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- NFZ 2021** Pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 lutego 2021 r. ws. udzielenia informacji o refundacji szczepionek przeciw grypie w latach 2019-2020. Znak pisma: DGL.4452.45.2021 (2021.48293.MB)
- NIP 2020** 2020 National Immunisation Program (NIP) influenza vaccine. Dostęp on-line pod adresem: health.gov.au/immunisation.
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- NIZP-PZH 2018** Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH. „Szczepienia ochronne w Polsce” (biuletyn roczny). Lata 2007-2017.
Dostępne online pod adresem: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- NIZP-PZH 2019** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Szczepienia ochronne w Polsce w 2019 r. Warszawa 2020.
- OPZG 2021** Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy 2020/2021. Meldunki epidemiologiczne NIZP-PZH. Dostęp on-line pod adresem: http://opzg.cn-panel.pl/resources/Raport%20grypowy_luty_3_tydzie%C5%84_2021.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.

- OPZG 2020a** Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy. Zalecenia WHO w sprawie szczepień przeciwko grypie w czasie pandemii COVID-19
Dostęp on-line pod adresem: <http://opzg.pl/aktualnosci/zalecenia-who-w-sprawie-szczepien-przeciwko-grypie-w-czasie-pandemii-covid-19/172>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- PBAC 2019** PBAC. Public summary document. Quadrivalent influenza vaccine VaxigripTetra. July 2019.
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- PSO 2021** Program Szczepień Ochronnych. KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA SANITARNEGO z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa, dnia 22 grudnia 2020 r.
- PTD 2020** 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. Clinical Diabetology 2021, 10(1).
- PTMR 2019** Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Jackowska T, Kuchar E, Sybilski A. ReKOMendacje Postępowania w GRYPie u dzieci dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej – KOMPAS GRYPY. Fam Med Prim Care Rev 2019; 21(2).
- Treanor 1999** Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, Belshe R, Newman F, Iacuzio D, Wittes J, Bryant M. Evaluation of trivalent, live, coldadapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. Vaccine. 1999;18:899–906.
- WHO 2021** World Health Organisation. Dostępne online pod adresem: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2021-22_north/en/
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- WHO 2020a** World Health Organisation. WHO SAGE Seasonal Influenza Vaccination Recommendations during the COVID-19 Pandemic. Interim guidance. 21 september 2020.
- Wojtyniak 2020** Wojtyniak B, Goryński P. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2020. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Warszawa 2020.
- Zimmerman 2010** Zimmerman RK, Lauderdale DS, Tan SM, Wagener DK. Prevalence of high-risk indications for influenza vaccine varies by age, race, and income. Vaccine 2010 Sep 7;28(39):6470-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.07.037. Epub 2010 Jul 30.
- ZUS 2019** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> .
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- ZUS 2020** Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Statystyki. Dostęp on-line pod adresem: <https://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.