

# Analiza Kliniczna

Fluenz Tetra<sup>®</sup> (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie [REDACTED]  
[REDACTED]

## 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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 marca 2021 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	11
Streszczenie .....	14
ANALIZA KLINICZNA .....	40
1 Cel opracowania.....	41
2 Metodyka .....	41
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	41
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	42
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	42
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	46
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	48
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	49
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	49
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	49
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	50
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	50
2.5 Analiza statystyczna.....	50
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	52
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	74
5 QLAIV vs TLAIV – badania z randomizacją .....	77
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	77
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	83
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	83
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	86
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	87
5.4 Immunogenność.....	89
5.4.1 Ocena średniego miana przeciwciał .....	89
5.4.2 Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi .....	91
5.4.3 Odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał $\geq 32$ (seroprotekcja).....	94
5.5 Bezpieczeństwo .....	94
6 QLAIV vs PBO – badania z randomizacją .....	98

6.1	Opis metodyki włączonych badań .....	98
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	101
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	101
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	101
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	102
6.4	Skuteczność kliniczna.....	103
6.5	Bezpieczeństwo .....	104
7	QLAIV – badania bez randomizacji .....	107
7.1	Badania oceniające bezpieczeństwo szczepionki.....	107
7.1.1	Opis metodyki włączonych badań .....	107
7.1.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	117
7.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	117
7.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	120
7.1.2.2.1	Badanie <i>Caspard 2018</i> .....	121
7.1.2.2.2	Badanie <i>Haber 2015</i> .....	122
7.1.2.2.3	Badanie <i>Mallory 2018-2/2</i> .....	123
7.1.2.2.4	Badanie <i>McNaughton 2016</i> .....	124
7.1.2.2.5	Badanie <i>Stockwell 2017</i> .....	124
7.1.2.2.6	Badanie <i>Stockwell 2017a</i> .....	127
7.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	129
7.1.4	Bezpieczeństwo.....	130
7.1.4.1	Badanie <i>Baxter 2017</i> .....	131
7.1.4.2	Badanie <i>Caspard 2018</i> .....	132
7.1.4.3	Badanie <i>Cross 2020</i> .....	135
7.1.4.4	Badanie <i>Haber 2015</i> .....	136
7.1.4.5	Badanie <i>Mallory 2018-2/2</i> .....	138
7.1.4.6	Badanie <i>McNaughton 2016</i> .....	139
7.1.4.7	Badanie <i>SIVE II</i> .....	142
7.1.4.8	Badanie <i>Stockwell 2017</i> .....	142
7.1.4.9	Badanie <i>Stockwell 2017a</i> .....	144
7.2	Badania oceniające efektywność szczepionki (VE).....	145
7.2.1	Opis metodyki włączonych badań .....	145

7.2.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	157
7.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	157
7.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	162
7.2.2.2.1	Badanie <i>Chung 2019</i> .....	163
7.2.2.2.2	Badanie <i>Ohmit 2016</i> .....	168
7.2.2.2.3	Badanie <i>Buchan 2018</i> .....	169
7.2.2.2.4	Badanie <i>Boddington 2019</i> .....	171
7.2.2.2.5	Badanie <i>King 2018</i> .....	172
7.2.2.2.6	Badanie <i>Pebody 2015</i> .....	173
7.2.2.2.7	Badanie <i>Pebody 2016</i> .....	174
7.2.2.2.8	Badanie <i>Pebody 2017</i> .....	176
7.2.2.2.9	Badanie <i>Pebody 2017a</i> .....	178
7.2.2.2.10	Badanie <i>Pebody 2019</i> .....	178
7.2.2.2.11	Badanie <i>Pebody 2020</i> .....	180
7.2.2.2.12	Badanie <i>Pebody 2020a</i> .....	181
7.2.2.2.13	Badanie <i>Nohynek 2016</i> .....	182
7.2.2.2.14	Badanie <i>Stuurman 2020</i> (projekt DRIVE) .....	185
7.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	188
7.2.4	Efektywność szczepionki QLAIV.....	191
8	TLAIV vs PBO – badania z randomizacją .....	209
8.1	Opis metodyki włączonych badań .....	209
8.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	222
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	222
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	226
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	231
8.4	Skuteczność kliniczna.....	235
8.4.1	Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie .....	235
8.4.2	Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego .....	251
8.4.2.1	Ogółem .....	252
8.4.2.2	Przebiegające z gorączką .....	255
8.4.2.3	Związane z grypą.....	260
8.4.3	Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych .....	266

8.4.4	Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych .....	267
8.5	Bezpieczeństwo .....	270
8.5.1	Wyniki metaanaliz .....	270
8.5.2	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 1998</i> .....	308
8.5.2.1	Zużycie leków.....	312
8.5.3	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bergen 2004</i> .....	314
8.5.4	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Breiman 2009</i> .....	316
8.5.4.1	Przypadki reakcji na szczepienie .....	316
8.5.4.2	Pozostałe AEs.....	318
8.5.4.3	SAEs .....	318
8.5.5	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bracco 2009</i> .....	319
8.5.5.1	Przypadki reakcji na szczepienie .....	319
8.5.5.2	Jakiegokolwiek AEs .....	323
8.5.5.3	AEs występujące u $\geq 1\%$ pacjentów.....	325
8.5.5.4	SAEs .....	329
8.5.5.5	Zgony .....	331
8.5.6	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Tam 2007</i> .....	331
8.5.6.1	Przypadki reakcji na szczepienie .....	332
8.5.6.2	Zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 11 dni od szczepienia .....	335
8.5.6.3	SAEs .....	335
8.5.6.4	Przerwanie leczenia z powodu AEs.....	336
8.5.6.5	Zgony .....	336
8.5.7	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006</i> .....	336
8.5.7.1	Przypadki reakcji na szczepienie .....	336
8.5.7.2	Zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 11 dni od szczepienia .....	340
8.5.7.3	Choroby dolnych dróg oddechowych zgłaszane jako AEs lub SAEs .....	341
8.5.7.4	SAEs .....	341
8.5.7.5	Przerwanie leczenia z powodu AEs.....	342
8.5.7.6	Zgony .....	342
8.5.8	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006a</i> .....	342
8.5.8.1	Przypadki reakcji na szczepienie .....	342

8.5.8.2	Klinicznie istotne AEs .....	343
8.5.8.3	SAEs .....	344
8.5.8.4	Przerwanie leczenia z powodu AEs.....	344
8.5.9	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Zangwill 2001</i> .....	345
9	TLAIV vs TIV – badania z randomizacją.....	347
9.1	Opis metodyki włączonych badań .....	347
9.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	354
9.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	354
9.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	358
9.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	359
9.4	Skuteczność kliniczna.....	362
9.4.1	Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie .....	362
9.4.2	Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego .....	368
9.4.3	Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych .....	371
9.4.4	Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych .....	372
9.5	Bezpieczeństwo .....	373
9.5.1	Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz .....	373
9.5.1.1	Przypadki reakcji na szczepienie .....	374
9.5.1.2	SAEs .....	384
9.5.2	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Ashkenazi 2006</i> .....	386
9.5.2.1	Przypadki reakcji na szczepienie u >1% pacjentów w ciągu 11 dni od szczepienia....	386
9.5.2.2	AEs prowadzące do przerwania leczenia .....	389
9.5.2.3	Przypadki świszczącego oddechu .....	390
9.5.2.4	SAEs .....	391
9.5.2.5	Zgony .....	392
9.5.3	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> .....	392
9.5.3.1	Przypadki reaktogenności .....	392
9.5.3.2	Przypadki świszczącego oddechu .....	396
9.5.3.3	Hospitalizacje.....	399
9.5.3.4	SAEs .....	402
9.5.3.5	Zgony .....	403

9.5.3.6	Nowe rozpoznania chorób przewlekłych .....	403
9.5.4	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Hoft 2011</i> .....	403
9.5.5	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Ilyushina 2015</i> .....	404
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	406
11	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	408
12	Badania w toku .....	410
13	Wyniki .....	412
14	Dyskusja .....	441
15	Ograniczenia przeprowadzonej analizy .....	448
16	Wnioski końcowe .....	452
17	Załączniki .....	453
17.1	Szczegółowa ocena ROB2 analizowanych badań .....	453
17.1.1	Badania włączone do porównania QLAIV vs TLAIV .....	453
17.1.1.1	Block 2012 .....	453
17.1.1.2	Mallory 2020 .....	455
17.1.2	Badania włączone do porównania QLAIV vs PBO .....	458
17.1.2.1	Mallory 2018-1/2 .....	458
17.1.3	Badania włączone do porównania TLAIV vs TIV .....	460
17.1.3.1	Ashkenazi 2006 .....	460
17.1.3.2	Belshe 2007 .....	463
17.1.3.3	Hoft 2011 .....	465
17.1.3.4	Ilyushina 2015 .....	467
17.1.4	Badania włączone do porównania TLAIV vs PBO .....	470
17.1.4.1	Belshe 1998 .....	470
17.1.4.2	Bergen 2004 .....	472
17.1.4.3	Bracco 2009 .....	474
17.1.4.4	Breiman 2009 .....	477
17.1.4.5	Forrest 2008 .....	479
17.1.4.6	Tam 2007 .....	481
17.1.4.7	Vesikari 2006 .....	483
17.1.4.8	Vesikari 2006a .....	486
17.1.4.9	Zangwill 2001 .....	488



17.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	491
17.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) .....	491
17.2.2	Skala Jadad.....	496
17.2.3	Skala NICE .....	496
17.2.4	Skala NOS.....	497
17.2.5	Skala AMSTAR 2 .....	499
17.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	507
17.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 512	
17.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	518
17.6	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych 519	
17.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	526
17.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	528
17.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	531
17.9.1	QLAIV vs TLAIV – badania z randomizacją.....	531
17.9.1.1	Block 2012.....	531
17.9.1.2	Mallory 2020.....	534
17.9.2	QLAIV vs PBO – badania z randomizacją .....	538
17.9.2.1	Mallory 2018-1/2 .....	538
17.9.3	Ocena QLAIV – badania bez randomizacji.....	542
17.9.3.1	Ocena efektywności szczepienia .....	542
17.9.3.1.1	Badania sezonowe w UK ( <i>Peabody 2015-2020</i> ).....	542
17.9.3.1.2	Badania sezonowe w UK – dane o hospitalizacji.....	553
17.9.3.1.3	Badanie SIVEII .....	557
17.9.3.1.4	Baum 2020.....	559
17.9.3.1.5	Buchan 2018.....	561
17.9.3.1.6	Chung 2019.....	564
17.9.3.1.7	King 2018.....	567
17.9.3.1.8	Nohynek 2016.....	568
17.9.3.1.9	Ohmit 2016.....	571

17.9.3.1.10	Pebody 2017a.....	574
17.9.3.1.11	Stuurman 2020.....	575
17.9.3.2	Ocena bezpieczeństwa.....	578
17.9.3.2.1	Baxter 2017.....	578
17.9.3.2.2	Caspard 2018.....	580
17.9.3.2.3	Cross 2020.....	582
17.9.3.2.4	Haber 2015.....	583
17.9.3.2.5	Mallory 2018-2/2.....	585
17.9.3.2.6	McNaughton 2016.....	586
17.9.3.2.7	Stockwell 2017.....	588
17.9.3.2.8	Stockwell 2017a.....	590
17.9.4	TLAIV vs TIV – badania z randomizacją.....	593
17.9.4.1	Ashkenazi 2006.....	593
17.9.4.2	Belshe 2007.....	597
17.9.4.3	Hoft 2011.....	603
17.9.4.4	Ilyushina 2015.....	606
17.9.5	TLAIV vs PBO – badania z randomizacją.....	609
17.9.5.1	Belshe 1998.....	609
17.9.5.2	Bergen 2004.....	613
17.9.5.3	Bracco 2009.....	615
17.9.5.4	Breiman 2009.....	621
17.9.5.5	Forrest 2008.....	623
17.9.5.6	Tam 2007.....	625
17.9.5.7	Vesikari 2006.....	629
17.9.5.8	Vesikari 2006a.....	636
17.9.5.9	Zangwill 2001.....	638
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	642
	Spis Tabel.....	643
	Spis Wykresów.....	651
	Piśmiennictwo.....	660

## Wykaz skrótów

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AOM	Ostre zapalenie ucha środkowego (z ang. <i>acute otitis media</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FFU	Jednostki ognisk fluorescencji (ang. <i>focus forming units</i> )
GBS	zespół Guillain-Barre
GMFR	Krotności przyrostu średnich geometrycznych
GMT	Średnia geometryczna miana przeciwciał anti-HA
GMTR	stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał anti-HA (miana przed i po szczepieniu)
HA	hemaglutynina
HAI	test hamowania hemaglutynacji (z ang. <i>hemagglutination-inhibition</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IIV	Inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Inactivated Influenza Vaccine</i> )
ILI	choroba grypopodobna (z ang. <i>influenza-like illness</i> )
IQR	Odstęp międzykwartyłowym (ang. <i>interquartal range</i> )
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IV	szczepionka inaktywowana (ang. <i>inactivated vaccine</i> )
LAIV	Żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i> )
LMIC	kraje o niskim i średnim dochodzie (z ang. <i>low and middle income countries</i> )
LRD	Schorzenia dolnych dróg oddechowych (LRD, z ang. <i>lower respiratory disease</i> )

m.ż.	Miesiąc życia, miesiące życia
mCDC-ILI	Definicja choroby grypopodobnej według CDC ( <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )
MMR	Szczepienie przeciw odrze, śwince i różyczce (z ang. <i>Measles-Mumps-Rubella</i> )
MSW	klinicznie istotne świsty oddechowe (z ang. <i>medically significant wheezing</i> );
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i> )
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OPV	Szczepionka doustna przeciwko polio (z ang. <i>Oral Poliovirus Vaccine</i> )
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBO	Placebo
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
pOR	Wypadkowy iloraz szans (ang. <i>pooled odds ratio</i> )
PP	populacja <i>per-protocol</i>
PS	Przegląd systematyczny
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> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
r.ż.	Rok życia
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )

RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
RI	częstość względna (z ang. <i>relative incidence</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RT-PCR	Metoda PCR z odwrotną transkryptazą (z ang. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i> )
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SOR	szpitalny oddział ratunkowy
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TIV	Trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i> )
TLAIV	Trójwalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccine</i> )
TNCC	Badanie kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative design</i> (z ang. <i>Test-Negative Case-Control</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i> )
VE	Efektywność szczepionki (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Fluenz Tetra®, czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie

### Metodyka

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

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny szczepionki QLAIV w populacji dzieci i młodzieży, a w przypadku ich

braku poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających TLAIV w porównaniu do szczepionki inaktywowanej albo placebo/braku szczepienia.

Schemat PICOS odzwierciedla złożoność problemu decyzyjnego i rozbudowany sposób oceny klinicznej, wynikający z faktu, że dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra®, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa, a jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra (*ChPL Fluenz Tetra 2020*). Zaprezentowany schemat PICOS umożliwia włączenie badań porównujących QLAIV versus TLAIV w zakresie oceny immunogenności i bezpieczeństwa oraz versus szczepionki inaktywowanej lub brak szczepienia/placebo w zakresie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa; a także badań porównujących TLAIV versus szczepionki inaktywowanej lub brak szczepienia/placebo w zakresie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa; jak również badań bez względu na obecność randomizacji i grupy kontrolnej prezentujących rzeczywistą efektywność kliniczną i bezpieczeństwo QLAIV.

Do analizy skuteczności klinicznej szczepionki QLAIV włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P. z ang. *Population*):**  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]
- ze względu na kryteria wiekowe sztucznie warunkowane kryteriami refundacyjnymi, aby nadmiernie nie ograniczać dostępne dane kliniczne, dopuszczano badania w populacji dzieci i młodzieży

w zakresie wiekowym zgodnym z kryteriami rejestracyjnymi, wyróżniając wyniki w docelowej populacji wiekowej, gdy były dostępne

- **Interwencja (I. z ang. *Intervention*):**

- szczepionka czterowalentna żywa atenuowana (QLAIV), podawana donosowo, zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluenz Tetra®/ Flumist Quadrivalent®
- szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV) – Fluenz®/ Flumist® (badania umożliwiające porównanie z brakiem szczepienia/placebo lub TIV)

- **Komparatory (C. z ang. *Comparison*):**

- szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluenz®/ Flumist®,
- szczepionka czterowalentna inaktywowana (QIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej,
- szczepionka trójwalentna inaktywowana (TIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej,
- brak szczepienia/PBO

- **Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. *Outcomes*):**

- dla porównania QLAIV vs TLAIV: ocena immunogenności (GMT, GMFR, stosunek GMT, serokonwersja/seroodpowiedź, seroprotekcja), ocena skuteczności klinicznej, ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane spodziewane, ang. *solicited*, oraz zdarzenia pojawiające się spontanicznie w okresie 28 dni obserwacji po szczepieniu, ang. *unsolicited*, ciężkie zdarzenia niepożądane, SAEs, i przypadki wystąpienia przewlekłych chorób w okresie 180 dni po szczepieniu)

- dla porównania QLAIV vs QIV lub PBO/brak szczepienia oraz TLAIV vs TIV lub PBO/brak szczepienia: ocena skuteczności klinicznej (zmniejszenie ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego i powikłań ze strony układu oddechowego, efektywność szczepionki, przeżycie całkowite, jakość życia), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane po podaniu szczepionki)

- badania bez randomizacji oceniające QLAIV: ocena skuteczności (efektywność szczepionki, grypa potwierdzona wirusologicznie), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie okresu obserwacji po podaniu szczepionki)

- **Rodzaj włączonych badań (S. z ang. *Study design*):**

- Fluenz Tetra – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, post-marketingowe lub rejestry chorych, w formie pełnotekstowej
- Poszerzona ocena – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej, prezentujące porównania:
  - TLAIV vs TIV
  - TLAIV vs QIV
  - TLAIV vs brak szczepienia/PBO

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

## Wyniki

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 12 przeglądów systematycznych, w tym 9 z metaanalizą. Przeglądy z metaanalizą oceniały głównie skuteczność szczepienia oraz bezpieczeństwo, porównując LAIV z TIV lub placebo, lub podsumowując efektywność szczepienia LAIV (LAIV/TLAIV), nie oceniano w nich immunogenności szczepienia. Podobnie, przeglądy bez metaanaliz oceniały bezpieczeństwo oraz efektywność szczepienia, bez oceny immunogenności. Wyniki tych badań wskazują, że szczepionka przeciwko grypie LAIV (przeglądy oceniały ogólnie LAIV/TLAIV, bez wyróżnienia QLAIV) charakteryzuje się istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości zachorowania na potwierdzoną w badaniach laboratoryjnych grypę w porównaniu do placebo lub braku szczepienia; w niektórych przeglądach autorzy wykazywali również istotne różnice wobec szczepionki TLAIV w zakresie tego punktu końcowego. W ocenie bezpieczeństwa stwierdzano znamienne zmniejszenie częstości świsłów oddechowych w porównaniu do szczepionek inaktywowanych oraz rzadsze występowanie zapalenia ucha środkowego i gorączki w porównaniu do braku szczepienia – w tym przypadku jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W analizie założono włączenie prób klinicznych z randomizacją, porównujących szczepionki QLAIV z TLAIV (czterowalentne żywe, atenuowane szczepionki donosowe z inaktywowanymi, trójwalentnymi szczepionkami) w zakresie oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono natomiast badań RCT bezpośrednio porównujących QLAIV z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV), a zidentyfikowana publikacja

przedstawiająca porównanie QLAIV vs placebo/brakiem szczepienia posiada liczne ograniczenia, np. była przeprowadzona tylko w populacji dzieci z Japonii. Natomiast dane kliniczne uzyskane dla szczepionki TLAIV (trzywartentna żywa atenuowana – Fluenz) można odnieść do szczepionki QLAIV (Fluenz Tetra), ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa (różnią się obecnością lub brakiem jednego szczepu typu B) (*ChPL Fluenz Tetra 2020*). W związku z czym włączono do oceny badania RCT przedstawiające porównanie TLAIV ze szczepionką inaktywowaną trzywartentną (TIV) oraz z placebo/brakiem szczepienia. Dostępne były także duże badania bez randomizacji prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej prezentujące ocenę bezpieczeństwa szczepionki lub ocenę efektywności szczepionki (VE).

Odnaleziono łącznie 16 badań klinicznych z randomizacją, które uwzględniono następnie w analizie: 2 badania porównujące szczepionkę QLAIV ze szczepionkami TLAIV (*Block 2012* i *Mallory 2020*), 1 próbę porównującą 2 rodzaje QLAIV z PBO (*Mallory 2018-1/2*), 9 badań porównujących szczepionki TLAIV z placebo, 4 badania porównujące szczepionki TLAIV ze szczepionkami TIV. Włączono również 9 publikacji prezentujących dodatkowe dane do tych badań.

Zidentyfikowano także 36 publikacji, które prezentowały w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w ramach prób bez randomizacji ocenę bezpieczeństwa stosowania szczepionek QLAIV w poszczególnych sezonach grypy oraz jej efektywność w kontekście zapobiegania zachorowaniu na grypę.



### QLAIV vs TLAIV – badania z randomizacją

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem: *Block 2012* i *Mallory 2020*. Pierwsza próba porównywała donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z dotychczas stosowaną, trójwalentną formulacją (TLAIV, 2 rodzaje: szczep wirusa B Yamagata lub B Victoria) u dzieci w wieku 2-17 lat. Natomiast w próbie *Mallory 2020* dzieci w wieku od 24 do < 48 miesięcy zostały poddane randomizacji do dwóch rodzajów donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki czterowalentnej przeciw grypie (nowa szczepionka z sezonu 2017-2018 [QLAIV<sub>2017-2018</sub>] i wcześniejsza formulacja z sezonu 2015-2016 [QLAIV<sub>2015-2016</sub>], która charakteryzowała się zmniejszoną efektywnością). W badaniu *Block 2012* randomizacji poddano 2312 osób, z czego do grupy QLAIV przypisano 1385 osób, a do grup TLAIV łącznie 927 osób. Mniej liczna była próba *Mallory 2020*, w której randomizacji poddano 200 osób, z czego do grup QLAIV przypisano łącznie 133 pacjentów, a do grupy TLAIV 67 osób.

### Skuteczność kliniczna

**Ocena średniego miana przeciwciał.** Głównym punktem końcowym w badaniu *Block 2012* była ocena stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TLAIV do średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu QLAIV. Wykazano główny cel badania – nie mniejszą skuteczność szczepionek QLAIV w stosunku do TLAIV, gdyż w każdym porównaniu górna granica 95% przedziału ufności była niższa niż 1,5, co było warunkiem nie mniejszej skuteczności. Wartości GMTR dla porównania TLAIV vs QLAIV wyniosły 1,07 (95% CI: 0,98;

1,16) dla antygenu H1N1, 1,04 (95% CI: 0,94; 1,14) dla antygenu H3N2, 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37) dla antygenu B Yamagata, oraz 1,05 (95% CI: 0,93; 1,18) dla antygenu B Victoria. Podobne wyniki odnotowano gdy rozpatrywano stosunek GMFR jako miarę efektywności szczepienia; również w tym przypadku żaden z przedziałów ufności nie przekroczył górnej granicy 1,5, a wyniki wyniosły odpowiednio (H1N1, H3N2, B Yamagata, B Victoria) dla poszczególnych antygenów 1,07 (95% CI: 1,01; 1,13), 0,99 (95% CI: 0,94; 1,03), 1,13 (95% CI: 1,01; 1,27) oraz 0,99 (95% CI: 0,87; 1,09).

Wyniki w podgrupie osób wyjściowo seronegatywnych były zbliżone, choć jak zaznaczają autorzy, przedziały ufności dla tej podgrupy były szersze z uwagi na małą liczebność tej podgrupy, a badanie nie zostało zaprojektowane by wykazać zakładany efekt w tej podgrupie.

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

Z kolei w próbie *Mallory 2020* podano, że w przypadku szczepu A/H1N1 średnie geometryczne miano przeciwciał po otrzymaniu dwóch dawek szczepionki było największe u pacjentów, którzy otrzymali nową formulację szczepionki QLAIV<sub>2017-2018</sub> – 49,94 (95% CI: 35,30; 70,65), nieco niższe dla dzieci stosujących TLAIV – 34,09 (95% CI: 24,00; 48,42), a najniższe u pacjentów, którzy dostali wcześniejszą

formulację QLAIV<sub>2015-2016</sub>, odpowiednio – 14,52 (95% CI: 10,30; 20,47).

**Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi.** Wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu *Block 2012*, w porównaniu szczepionki QLAIV ze szczepionkami trójwalentnymi, obserwowano podobne odsetki serokonwersji w zakresie zgodnych szczepów wirusa. Wyniosły one 6-8% w przypadku antygenu H1N1, oraz 4% dla antygenu H3N2.

W przypadku antygenów typu B, obserwowano wysoką serokonwersję, porównywalną dla zgodnych z ocenianym antygenem szczepionek – odsetek serokonwersji wyniósł około 44% dla oceny antygenu B Yamagata, oraz około 39% w przypadku oceny antygenu B Victoria. Szczepionki trójwalentne nie dopasowane do analizowanego szczepu wirusa charakteryzowały się dużo niższą efektywnością – odsetek serokonwersji wobec szczepu B Victoria u pacjentów otrzymujących szczepionkę ze szczepem B Yamagata wyniósł 17,2%, natomiast serokonwersja względem szczepu B Yamagata po podaniu szczepionki ze szczepem B Victoria wyniosła zaledwie 14%.

W próbie *Mallory 2020* odsetek seroodpowiedzi po drugiej dawce względem szczepu A/H1N1 był najwyższy dla szczepionki QLAIV<sub>2017-2018</sub> (45,2%), niższy dla TLAIV (23,7%), a najniższy dla QLAIV<sub>2015-2016</sub> (12,5%) – różnice między dwoma rodzajami QLAIV były istotne statystycznie. Podobne zależności obserwowano po 1 dawce szczepionki. Taki sam trend odnotowano dla obu rodzaju szczepionek QLAIV pod względem analizy antygenu B/Victoria (odpowiednio 35,9% vs 14,3% po 1 dawce i 40,3% vs 25,0% po obu dawkach). W przypadku szczepu A/H3N2 po 1 dawce szczepienia najwyższe wartości seroodpowiedzi odnotowano dla szczepionki QLAIV<sub>2015-2016</sub>, niższe dla TLAIV, a najniższe dla

QLAIV<sub>2017-2018</sub>, odpowiednio 64,3% vs 51,7% vs 31,3%; podobnie było po obu dawkach: 66,1% vs 54,2% vs 40,3%. Po dwóch dawkach szczepionki odsetek seroodpowiedzi względem szczepu B/Yamagata był podobny między szczepionkami i mieścił się w zakresie 50,0-54,8%.

Wśród osób wyjściowo seronegatywnych uzyskane wyniki dla szczepu A/H1N1 i A/H3N2 po 2 dawkach otrzymanego szczepienia były analogiczne i prowadziły do tego samego wniosku, choć ogółem można stwierdzić, że odsetek serokonwersji u osób wyjściowo seronegatywnych był wyższy niż odsetek seroodpowiedzi obserwowany w całej ocenianej grupie.

**Odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32.** Odsetki osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne istotne różnice odnotowano dla miana przeciwciał przeciwko antygenowi B Yamagata – odsetek osób z mianem przynajmniej 32 był niższy wśród pacjentów szczepionych QLAIV w porównaniu do tych szczepionych TLAIV, 76% vs 82%, różnica -6% (95% CI: -9,2; -0,6).

### Bezpieczeństwo

W badaniu *Block 2012* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów otrzymujących szczepionki cztero- i trójwalentne – 21%. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obserwowano rzadko – do 28 dnia po pierwszej dawce szczepionki odnotowano tylko 3 takie zdarzenia, 2 w grupie QLAIV oraz 1 w grupie TLAIV. W dłuższym okresie (do 180 dni) odnotowano 6 (0,4%) SAEs w grupie QLAIV oraz 5 (0,5%) w grupie TLAIV. W obu przypadkach różnice nie były znamienne statystycznie.

Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano wymioty (2,6% vs

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

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

Z kolei w badaniu *Mallory 2020* nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego TEAEs, TEAEs, które doprowadziłyby do zakończenia stosowania szczepionki oraz zgonu. Jak podali badacze, częstość AEs nie różniła się między poszczególnymi grupami badania *Mallory 2020*, co potwierdziły obliczenia autorów raportu dla TEAEs ogółem, TEAEs w  $\geq 3$  stopnia oraz TEAEs związanych ze szczepionką. Tylko u 1 chorego z grupy QLAIV/Slovenia odnotowano TEAEs w  $\geq 3$  stopniu i było to paciorkowcowe zapalenie gardła, które wystąpiło u dziecka płci męskiej 16 dni po drugiej dawce szczepienia i zostało uznane za nie związane ze szczepionką.

### QLAIV vs PBO – badania z randomizacją

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z placebo u dzieci i młodzieży w wieku 7-18 lat w Japonii: *Mallory 2018-1/2* (opisane w publikacji *Mallory 2018*). W analizowanej próbie do grup QLAIV i PBO przydzielono odpowiednio 868 i 433 Japończyków. Średnia wieku analizowanych pacjentów wyniosła 11,0 (SD: 3,0) lat w grupie, która otrzymała szczepionkę w odniesieniu do 10,8 (SD: 2,8) roku w grupie placebo. Sponsorem badania była firma AstraZeneca.

### Skuteczność kliniczna

Grypę wywołaną przez szczepy dopasowane do szczepionki w oparciu o definicję mCDC-ILI odnotowano tylko u 1 (0,2%) pacjenta z grupy placebo (został on zakażony szczepem linii B/Yamagata). Na tej podstawie określono VE wynoszące 100% (95% CI: -1875,3%; 100,0%). Z kolei grypę spowodowaną przez jakiegokolwiek szczep, bez względu na dopasowanie odnotowano u 19,9% pacjentów z grupy QLAIV i 27,4% osób z grupy PBO. Szacunkowa skuteczność szczepionki wyniosła więc 27,5% (95% CI: 7,4%; 43,0%). Należy zaznaczyć, że w ocenianym sezonie praktycznie wszystkie przypadki zostały wywołane zatem szczepami niedopasowanymi i można oczekiwać, że VE będzie znacznie wyższa, gdy szczepionka będzie stosowana w sezonie w którym zalecenia WHO odnośnie zalecanych szczepów pokryją się z tymi rzeczywiście krążącymi w populacji.

W ocenie w podziale na kategorie wiekowe VE względem jakiegokolwiek szczepu bez względu na dopasowanie wyniosła 22,9% (95% CI: -

19,0%; 49,5%) dla osób w wieku 7-8 lat i 30,2% (95% CI: 5,6%; 48,1%) dla pacjentów w wieku 9-18 lat. Autorzy badania podali także, że większość szczepów krążących podczas okresu obserwacji były to szczepy H3N2, które były znacząco niedopasowane do szczepionkowego szczepu H3N2 – VE dla nich wyniosła 26,3% (95% CI: 5,4%; 42,4%).

### Bezpieczeństwo

Jakiegokolwiek oczekiwane reakcje stwierdzono u 41,7% osób w grupie QLAIV i 40,6% pacjentów w grupie placebo. Najczęściej odnotowywanym objawem był katar/niedrożność nosa, kaszel i ból gardła. W większości analizowanych reakcji poszczepiennych nie stwierdzono różnic między wyróżnionymi grupami, ale katar i niedrożność nosa stwierdzono u istotnie większego odsetka pacjentów zaszczepionych QLAIV (RR = 1,20 (95% CI: 1,00; 1,43),  $p = 0,0488$ , natomiast ból gardła występował u tych osób znacznie rzadziej, RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98).

W analizowanej próbie nie stwierdzono żadnego przypadku jakiegokolwiek ciężkiego TEAEs związanego z analizowanym produktem, jakiegokolwiek TEAEs prowadzącego do zakończenia udziału w badaniu oraz jakiegokolwiek TEAEs prowadzącego do zgonu. Jakiegokolwiek TEAEs stwierdzono u 24,3% osób z grupy QLAIV i 25,9% z grupy placebo. Przeważnie obserwowane TEAEs miały charakter łagodny, odpowiednio 21,4% i 22,9%. W przypadku żadnej z analizowanej w próbie kategorii zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami.

### Badania bez randomizacji oceniające bezpieczeństwo QLAIV

Łącznie odnaleziono 9 badań bez randomizacji oceniających bezpieczeństwo szczepionki QLAIV: *Baxter 2017*, *Caspard 2018*, *Cross 2020*, *Haber 2015*, *Mallory 2018-2/2*, *McNaughton 2016*, *SIVE II* (publikacja *Simpson 2020*), *Stockwell 2017* i *Stockwell 2017a*. Badanie miały różną metodykę, ale większość z nich była prospektywnymi, obserwacyjnymi próbami kohortowymi z grupą kontrolną (tylko badania *Cross 2020* i *Haber 2015* miały charakter retrospektywny i jedynie w badaniach *Mallory 2018-2/2* i *McNaughton 2016* nie wyróżniono grupy kontrolnej). Cztery analizowane badania były prowadzone w USA, 3 w Anglii lub na terenie Wielkiej Brytanii, a jedno w Japonii. Uwzględnione badania różniły się pod względem liczebności – największe, próba *Baxter 2017*, obejmowała ogółem 62040 osób szczepionych QLAIV, które zestawiono z 57 185 osobami szczepionymi TIV oraz 61803 nieszczepionymi. Pozostałe badania były dużo mniejsze, obejmując od kilkudziesięciu do kilku tysięcy uczestników, tj. od 100 dzieci w badaniu *Mallory 2018-2/2* do ponad 11 tysięcy dzieci i nastolatków w próbie *Caspard 2018*.

### Bezpieczeństwo

Odnalezione badania bez randomizacji wskazywały na porównywalny profil bezpieczeństwa żywych, atenuowanych szczepionek oraz szczepionek inaktywowanych w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych (*Baxter 2017*), w tym gorączki według różnych definicji (*Stockwell 2017* i *Stockwell 2017a*). W ostatniej próbie podano, że 13,7% dzieci miało przynajmniej jeden przypadek świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej – częstość takich zdarzeń była mniejsza dla osób szczepionych QLAIV

w porównaniu do QIV (7,1% vs 16,1%), jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $p = 0,061$ ).

W próbie *Cross 2020*, badacze podali, że względna częstość występowania AEs była porównywalna w analizie dla szczepionek donosowych oraz QIV i mieściła się w zależności od sezonu grypowego w zakresie odpowiednio 2,03-2,25 i 2,06-2,20 (sezony grypowe 2015-2018). Znacznie niższy RI odnotowano w ocenie tylko produktu firmy AstraZeneca – w analogicznych sezonach grypowych mieścił się on w zakresie 1,10-1,26. Dodatkowo zaznaczono, że zastosowanie szczepionek LAIV wiązało się ze zwiększoną częstością występowania gorączki, wysypki i objawów ze strony układu oddechowego i mniejszą w odniesieniu do zdarzeń związanych z układem mięśniowo-szkieletowym oraz następujących objawów: senności, zmęczenia, drażliwości, złego samopoczucia oraz bólu głowy.

W próbach *Baxter 2017* i *McNaughton 2016* najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: niedrożność nosa/ciekący nos, kaszel, katar oraz zakażenia dolnych dróg oddechowych czy świsty oddechowe. W badaniu *Mallory 2018-2/2* podano, że odnotowane zdarzenia w większości miały łagodny charakter – nie stwierdzono przypadków poważnych (*serious*) zdarzeń niepożądanych oraz zgonów z powodu AEs. Autorzy próby *Simpson 2020* wskazali, że stosowanie QLAIW u dzieci jest bezpieczne, bez stwierdzonych reakcji niepożądanych (*adverse reactions*). Liczba zdarzeń niepożądanych (*adverse events*) była niska, a mniej niekorzystnych AEs odnotowano wśród dzieci zaszczepionych w porównaniu do dzieci niezaszczepionych.

Dodatkowo w badaniu *Baxter 2017* stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych w porównaniu ze

szczepionkami IIV zarówno w podgrupie dzieci w wieku 5-8 lat, jak i 9-17 lat: HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,79) i HR = 0,57 (95% CI: 0,35; 0,93), a dla starszych analizowanych dzieci także w przypadku świstów oddechowych, HR = 0,51 (95% CI: 0,27; 0,96). Znamienny wynik zaobserwowano też w przypadku ryzyka wystąpienia konieczności hospitalizacji, które było istotnie mniejsze w przypadku szczepionek QLAIW w podgrupie dzieci w wieku 5-8 lat w porównaniu do szczepionek IIV, jak i osób niezaszczepionych: HR = 0,12 (95% CI: 0,03; 0,54) i HR = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,63).

Z kolei w badaniu *Caspar 2018* w okresie 42 dni i 6 miesięcy po podaniu szczepionki nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku hospitalizacji u osób, którym podano QLAIW wobec grupy niezaszczepionej, ale w porównaniu do osób szczepionych szczepionką inaktywowaną wykazano znamienne mniejsze ryzyko hospitalizacji. W okresie 42 dni po dacie szczepienia ryzyko hospitalizacji ogółem w kohorcie QLAIW w porównaniu do kohorty IIV było o 58% mniejsze: RR = 0,42 (95% CI: 0,35; 0,51), a ryzyko hospitalizacji z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi było o 54% mniejsze: RR = 0,46 (95% CI: 0,35; 0,61). W dłuższym okresie obserwacji, po 6 miesiącach, różnice były mniejsze, jednak nadal silnie istotne statystycznie: RR = 0,53 (95% CI: 0,47; 0,59) dla hospitalizacji ogółem i RR = 0,59 (95% CI: 0,50; 0,70) dla hospitalizacji z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości hospitalizacji w obrębie kohorty QLAIW pomiędzy okresem zwiększonego ryzyka hospitalizacji (42 dni po podaniu szczepionki), a późniejszym okresem (dni 43-84).



Dane z publikacji *Haber 2015* wskazują, że w sezonie 2013-2014 do VAERS wpłynęło łącznie 928 zgłoszeń dotyczących AEs po zastosowaniu szczepionki QLAIV, z czego 599 dotyczyło dzieci w wieku 2-17 lat. Częstość występowania ciężkich (*serious*) AEs wśród dzieci 2-17 lat była porównywalna dla szczepionki QLAIV i TLAIV (5% vs 6%). Wśród ciężkich AEs (*serious*) nie prowadzących do zgonu po podaniu szczepionek w grupie wiekowej 2-17 lat najczęściej zgłaszano neurologiczne AEs – 12 przypadków (39%) dla QLAIV (w tym 2 przypadki zespołu Guillaina-Barrégo) i 21 przypadków (30%) dla TLAIV (w tym 7 przypadków zespołu Guillaina-Barrégo). Ogółem dla QLAIV zgłoszono 6 przypadków (19%) AEs związanych z układem oddechowym i 15 przypadków (21%) dla TLAIV. W przypadku innych AEs nie związanych z zakażeniem zgłoszono 6 przypadków (19%) dla QLAIV i 17 przypadków (24%) dla TLAIV.

#### Badania bez randomizacji oceniające rzeczywistą efektywność QLAIV

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 28 publikacji opisujących efektywność szczepionek QLAIV w populacji dzieci. Najwięcej badań prowadzono w populacji USA oraz Wielkiej Brytanii. Odnaleziono jedno badanie, *Chung 2019*, prezentujące zbiorczą ocenę efektywności szczepionek QLAIV oraz IIV w USA w sezonach do 2013-2014 do 2015-2016 (opisywało 9 wcześniejszych prób) oraz dwie odrębne próby *King 2018* i *Ohmit 2016*, prezentujące efektywność szczepienia w USA w sezonie 2013-2014. Dane na temat Wielkiej Brytanii pochodzą z publikacji: *Boddington 2019* (Anglia), *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017*, *Pebody 2017a* (Anglia), *Pebody 2019*, *Pebody 2020*, *Pebody 2020a* (Anglia) oraz dokument *PHE 2018* i publikacja *Simpson 2020* (próba *SIVE II* w Szkocji). Włączono też dwie

próby Finlandii (*Nohynek 2016* i *Baum 2020*) oraz jedną z Kanady (*Buchan 2018*). Ponadto uwzględniono publikacje *Stuurman 2020*, *DRIVE2018/2019* i *DRIVE2019/2020*, prezentujące wyniki projektu DRIVE.

Odnalezione badania były dużymi próbami prowadzonymi w populacji dzieci (różnie zdefiniowanej), najczęściej prowadzonymi w ramach dużych sieci monitorujących sezonową efektywność szczepienia w tych krajach. Większość tych badań (z wyjątkiem kohortowych badań *Baum 2020*, *King 2018*, *Ohmit 2016* i *Pebody 2017a* oraz prób kohortowych z projektu *DRIVE*) stanowiły próby kliniczno-kontrolne, o metodyce tzw. *test-negative control* (TNCC), gdzie efektywność oceniano na podstawie zidentyfikowanych przypadków grypy i wstecznej analizie szczepienia wśród osób z potwierdzoną laboratoryjnie gripą lub bez potwierdzonej grypy. Trzy badania prezentowały informacje na temat skuteczności szczepionki w zapobieganiu grypie wymagającej hospitalizacji: *Boddington 2019*, *Pebody 2017a* i *Pebody 2020a*.

Efektywność szczepienia w poszczególnych sezonach wahała się znacznie, co wynikało z problemów ze szczepionką stosowaną w USA u dzieci, przez co wyniki analiz na podstawie badań z USA należy traktować z dużą ostrożnością – według odnalezionych informacji, opisywane problemy wynikały głównie ze słabej zdolności użytego szczepu wirusa (wariant A/H1N1 pdm09) do namnażania się w błonach śluzowych szczepionych osób. Poza USA efektywność szczepionek QLAIV oraz IIV była podobna, a w przypadku szczepów wirusa z linii B obserwowano większą efektywność szczepionek czterowalentnych.

Ponieważ wiadomo, że efektywność szczepienia w sezonach ocenianych w badaniu *Chung 2019* była obniżona (najprawdopodobniej w wyniku

osłabienia aktywności wirusa użytego w szczepionce, skutkującego mniejszym niż zakładany namnażaniem się cząsteczek wirusa w błonach śluzowych szczepionych osób), należy te wyniki traktować jedynie orientacyjnie, w szczególności mając na uwadze brak ich przełożenia na inne kraje. Ogółem, widać niższą efektywność szczepienia QLAIV w sezonach 2013-2014 oraz 2015-2016, a największe dysproporcje w efektywności obserwowano w badaniach prowadzonych w USA – 15% (95% CI: -1%; 28%) dla QLAIV oraz 63% (95% CI: 55%; 70%) dla IIV w sezonie 2013-2014 oraz 39% (95% CI: 16%; 56%) vs 60% (95% CI: 52%; 67%) w sezonie 2015-2016. W przypadku danych dla UK w tej samej grupie wiekowej w sezonie 2015-2016 efektywność QLAIV była większa niż na terenie USA i wyniosła 57,6% (95% CI: 25,1%; 76,0%), jednak nadal była niższa niż w przypadku IIV, 77,8% (95% CI: 7,3%; 94,7%). Dalsze analizy wykazały, że obserwowane różnice w efektywności wynikały głównie z niskiej efektywności wobec szczepu A/H1N1 pdm09.

Natomiast odwrotny trend w Wielkiej Brytanii odnotowano już dla sezonu 2016-2017, w którym obserwowano wyższą efektywność QLAIV w porównaniu do IIV, odpowiednio 65,8% (95% CI: 30,3%; 83,2%) vs 43,2% (95% CI: -183,5%; 88,6%). Podobne wnioskowanie dotyczy także próby *Buchan 2018* (gdzie efektywność szczepienia definiowano przez OR określający szansę pojawienia się grypy w grupie szczepionej do szansy pojawienia się grypy w grupie nieszczepionej) w populacji w wieku 2-17 lat, w której efektywność szczepienia wyniosła 75% (95% CI: 64%; 83%) w grupie QLAIV oraz 62% (95% CI: 45%; 72%) dla IIV. W Wielkiej Brytanii w dalszych sezonach grypowych VE dla QLAIV względem jakiegokolwiek grypy wynosiła 26,9% (95% CI: -32,6%; 59,7%) (2017-2018) i 48,6% (95% CI: -4,4%; 74,7%) (2018-2019). Co więcej w sezonie

2017-2018 odnotowano efektywność szczepionki względem grypy typu A/H1N1 pdm09 wynoszącą 90,3% (95% CI: 16,4%; 98,9%).

Dane w podgrupie młodszych dzieci w badaniu *Nohynek 2016*, prowadzonym w Finlandii wśród dzieci 24-35 miesięcy, efektywność szczepionek była podobna i wyniosła 50,7% (95% CI: 28,4%; 66,1%) dla szczepionek QLAIV oraz 61,2% (95% CI: 30,7%; 78,3%) dla szczepionek IIV. Zbliżone obserwacje poczyniono w innej analizie (*Baum 2020*) fińskich dzieci w wieku 2 lat (obejmująca szerszą definicję dwulatków niż w próbie *Nohynek 2016*). Wnioskowanie na temat skuteczności szczepionki QLAIV względem jakiegokolwiek wirusa grupy potwierdzają dane z badań kohortowych projektu DRIVE w ramach populacji dzieci w wieku od 6 mies. do 6 lat, w których VE w sezonie 2018-2019 wyniosła 35,5% (95% CI: 24,1%; 45,1%), a w następnym już 67,7% (95% CI: 58,3%; 75,0%). W przypadku analizy efektywności względem wirusa B, w większości przypadków obserwowano zbliżoną bądź wyższą efektywność szczepionek QLAIV wobec szczepionek IIV.

W trzech analizowanych badaniach (*Boddington 2019*, *Pebody 2017a* i *Pebody 2020a*) przedstawiono dane na temat skuteczności szczepienia QLAIV w zapobieganiu zachorowaniom na grypę wymagającym hospitalizacji wśród dzieci i młodzieży na terenie Anglii. W badaniu TNCC *Boddington 2019* z sezonu 2015-2016 wykazano, że VE dotycząca hospitalizacji spowodowanej grypą ogółem wyniosła dla szczepionek QLAIV 41,9% (95% CI: 7,3%; 63,6%) i była wyższa niż dla szczepionek IIV (28,8% [95% CI: -31,1%; 61,3%]). Podobnie było dla oceny szczepu B ogółem, odpowiednio VE wyniosła 61,0% (95% CI: 11,3%; 82,8%) i -13,8% (95% CI: -160,0%; 50,2%). Porównywalną skuteczność QLAIV i IIV stwierdzono dla grypy typu A/H1N1

pdm09 (42,4% [95% CI: -7,8%; 69,2%] dla QLAIV vs 46,3% [95% CI: -40,9%; 79,5%]), natomiast dla grypy typu A ogółem większą skutecznością charakteryzował się ostatni rodzaj szczepionek, odpowiednio 27,9% (95% CI: -22,6%; 57,6%) vs 50,6% (95% CI: -15,4%; 78,8%). Dane te z sezonu 2015-2016 potwierdziła dla szczepionek QLAIV próba *Pebody 2017a*, w której skuteczność ogółem wyniosła 54,5% (95% CI: 31,5%; 68,4%), a względem szczepu A/H1N1 pdm09 i B ogółem odpowiednio 48,3% (95%CI: 16,9%; 67,8%) i 70,6% (95% CI: 33,2%; 87,1%). Odmiennie spostrzeżenia dotyczące VE względem hospitalizacji spowodowanej grupą zaobserwowano w sezonie 2018-2019 – była ona mniejsza dla QLAIV vs IIV w ocenie grypy ogółem (odpowiednio 49,1% [95% CI: 25,9%; 65,0%] vs 64,4% [95% CI: 29,4%; 82,0%]) i większa dla QLAIV w analizie grypy typu A/H1N1pdm09 (odpowiednio 70,7% [95% CI: 41,8%; 85,3%] vs 44,4% [95% CI: -51,9%; 79,6%]).

Statystyczne porównanie obu typów szczepionek odnośnie do ilorazu szans pojawienia się grypy po szczepieniu QLAIV w porównaniu do szczepienia IIV przedstawiono w trzech badaniach (*Chung 2019, King 2018 i Buchan 2018*). W pierwszym z tych badań na terenie USA wykazano istotnie większą szansę wystąpienia grypy ogółem oraz dla szczepów typu A (w tym dla szczepu A/H1N1 pdm09 OR = 2,66 [95% CI: 2,06; 3,44]) po zastosowaniu szczepionki QLAIV, natomiast w odniesieniu do grypy wywołanej szczepami B nie odnotowano istotnych różnic – należy jednak pamiętać o obniżonej efektywności szczepionek QLAIV w analizie przedstawionej w tej próbie. Podobne wyniki odnośnie do ilorazu szansy wystąpienia grypy typu A/H1N1 pdm09 po szczepieniu QLAIV do szansy wystąpienia takiego rodzaju grypy po szczepieniu IIV przedstawiono w amerykańskim badaniu *King 2018*, OR = 4,5 (95% CI: 1,1; 18,2). Z kolei w

próbie kanadyjskiej odnotowano podobną efektywność obu szczepionek odnośnie jakiegokolwiek rodzaju grypy, OR = 0,76 (95% CI: 0,46; 1,27). Istotnie statystycznie wyniki odnotowano w przypadku poszczególnych szczepów wirusa – szczepionka QLAIV była istotnie bardziej efektywna w zapobieganiu grypie wywołanej przez wirusy ze szczepów B: OR = 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76).

### Badania z randomizacją – TLAIV vs PBO

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

W pięciu włączonych badaniach analizę przeprowadzono podczas jednego sezonu grypowego (*Bergen 2004, Breiman 2009, Forrest 2008, Vesikari 2006a i Zangwill 2001*). Z kolei w czterech pozostałych podczas dwóch następujących po sobie sezonach, z tym, że w próbie *Tam 2007* pacjenci, by otrzymać szczepionkę podczas 2 sezonu byli poddawani ponownej randomizacji (re-randomizacja) – natomiast w badaniach *Belshe 1998, Bracco 2009 i Vesikari 2006* otrzymali szczepienie lub placebo, zgodnie z przypisaniem ich do grup w sezonie pierwszym (w próbie *Bracco 2009* na skutek błędu oznaczenia szczepionek i placebo część pacjentów otrzymała interwencje inną niż przypisana podczas randomizacji).

Wszystkie badania były próbami wielośrodkowymi. Pięć uwzględnionych prób



charakteryzowało się bardzo dobrą lub dobrą jakością metodologiczną wg skali Jadad. Trzy (*Bergen 2004, Vesikari 2006a i Zangwill 2001*) oceniono jako umiarkowane, głównie z uwagi na brak lub szczątkowe informacje na temat szczegółów randomizacji i/lub zaślepienia, a także przepływu pacjentów. Za najgorszą pod względem metodologicznym uznano próbę *Forrest 2008*, która otrzymała 2 na 5 punktów w skali Jadad.

We wszystkich włączonych próbach odnaleziono dane na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionki. W ramach analizy skuteczności dla porównania TLAIV vs PBO w niniejszym raporcie ocena immunogenności nie została wzięta pod uwagę jako analizowany punkt końcowy. W związku z powyższym dla prób *Bergen 2004, Breiman 2009, Vesikari 2006a i Zangwill 2001* przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa. W ramach niniejszego raportu analiza bezpieczeństwa, z uwagi na rozbieżności pomiędzy włączonymi próbami była prowadzona oddzielnie dla każdego badania, a w metaanalizach uwzględniono dane dla punktów końcowych zbieżnych w badaniach oceniających TLAIV vs PBO, odpowiednio po podaniu pierwszej lub drugiej dawki szczepionki w sezonie pierwszym lub dla sezonu drugiego. Z uwagi na formę raportowania danych w publikacjach źródłowych dla żadnego z punktów końcowych ocenianych za pomocą metaanaliz nie było możliwe uwzględnienie danych z badań *Bergen 2004 i Zangwill 2001*.

### Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV względem PBO odnaleziono w badaniach *Belshe 1998, Bracco 2009, Forrest 2008, Tam 2007 i Vesikari 2006*.

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

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

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

Z kolei w sezonie 2 oprócz analizy głównej (w populacji PP) i pierwszej analizy wrażliwości (głównie w populacji ITT) (obie metaanalizy uwzględniały tych pacjentów, którzy w pierwszym sezonie próby *Bracco 2009* otrzymali dwie

dawki szczepienia), wykonano także analizy wrażliwości z uwzględnieniem dzieci, którzy w badaniu *Bracco 2009* w pierwszym sezonie otrzymali jedną dawkę szczepienia (oznaczone AW3 i AW4, odpowiednio dla danych z populacji PP i ITT prób).

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

#### Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

- **ogółem, pierwszy epizod:** w 1 sezonie grypowym odnotowano istotne, zmniejszenie ryzyka wystąpienia AOM ogółem u dzieci szczepionych

w porównaniu do pacjentów, którzy nie zostali zaszczepieni, VE = 20,9% (95% CI: 1,7%; 36,4%); w drugim sezonie grypowym wyniki nie były już znamienne statystycznie (*Bracco 2009*);

- **ogółem, wszystkie epizody:** biorąc pod uwagę pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy otrzymali dwie dawki w pierwszym sezonie, stwierdzono znamienne zmniejszenie ryzyka występowania AOM ogółem, VE = 14% (95% CI: 4%; 24%); w sezonie drugim różnice te nie były znamienne dla tego zestawu danych, VE = 7% (95% CI: -11%; 23%). Z kolei uwzględniając w metaanalizie dane dzieci, które otrzymały w badaniu *Bracco 2009* jedną dawkę szczepionki, zastosowanie szczepienia w sezonie drugim powodowało znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, VE = 17% (95% CI: 1%; 31%);
- **przebiegającego z gorączką, pierwszy epizod:** nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania pierwszych epizodów AOM przebiegających z gorączką między dziećmi szczepionymi, a nieszczepionymi zarówno w sezonie 1, jak i 2, odpowiednio VE = 18% (95% CI: -13%; 41%) i VE = 23% (95% CI: -7%; 45%). Uwzględnienie w metaanalizie dzieci, które otrzymały w badaniu *Bracco 2009* jedną dawkę szczepionki, wskazuje, że zastosowanie szczepienia w sezonie drugim powodowało znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, VE = 29% (95% CI: 4%; 48%);
- **przebiegającego z gorączką, wszystkie epizody:** uwzględniając z badania

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

- **związanych z grypą, pierwszy epizod:** wykazano, że u dzieci zaszczepionych (bez względu na rodzaj danych z badania *Bracco 2009* – dwie lub jedna dawka w sezonie 1 dla analizy w 2 sezonie) zarówno w sezonie 1, jak i 2, ryzyko wystąpienia AOM związanego z grypą było znamienne mniejsze niż u dzieci niezaszczepionych, odpowiednio VE = 78% (95% CI: 60%; 88%), VE = 85% (95% CI: 23%; 97%) i VE = 94% (95% CI: 67%; 99%); również uwzględnienie w obliczeniach danych z badania *Belshe 1998* (RR obliczony przez autorów raportu z liczby pacjentów ze zdarzeniem) w obu sezonach (dla drugiego zarówno z pacjentami z dwoma dawkami, jak i jedną dawką w sezonie 1 z próby *Bracco 2009*), nie zmieniło powyższego wniosku, odpowiednio VE = 89% (95% CI: 59%; 97%), VE = 91% (95% CI: 71%; 97%) i VE = 94% (95% CI: 81%; 98%);
- **związanych z grypą, wszystkie epizody:** u dzieci zaszczepionych obserwowano znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w metaanalizach dla sezonu 1, jak i 2 z

uwzględnieniem pacjentów z próby *Bracco 2009*, którzy otrzymali w sezonie 1 jedną dawkę, odpowiednio VE = 78% (95% CI: 63%; 87%) i VE = 95% (95% CI: 77%; 99%); biorąc pod uwagę dane dla pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy w 1 sezonie otrzymali dwie dawki szczepienia różnice między grupami nie były istotne w 2 sezonie – VE = 88% (95% CI: -49%; 99%).

**Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych.** W próbie *Belshe 1998* wykazano, że zarówno w 2, jak i w 1 i 2 analizowanym sezonie grypowym łącznie szczepienie wpływało istotnie na zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych związanych z grypą, odpowiednio VE = 100% (95% CI: 77%; 100%) i VE = 95%, IS. Z kolei dane z badania *Bracco 2009* wskazują, że nie ma istotnych różnic w skuteczności szczepionki w obu analizowanych sezonach pod kątem zmniejszania ryzyka występowania LRD ogółem.

**Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych.** W badaniu *Vesikari 2006* w 1 sezonie odnotowano, że u dzieci zaszczepionych mniejszy jest odsetek dni wolnych od pracy u rodziców oraz dni opuszczonej przez dzieci opieki dziennej, odpowiednio VE = 19,4% (95% CI: 10,6%; 27,3%) i 15,1% (95% CI: 8,9%; 20,9%). Ponowne szczepienie w kolejnym sezonie spowodowało zwiększenie tej skuteczności, odpowiednio VE = 47,5% (95% CI: 37,6%; 55,8%) i VE = 36,3% (95% CI: 30,2%; 41,9%). Ponadto w sezonie 2 odnotowano także istotnie zmniejszone ryzyko występowania pozostałych analizowanych punktów końcowych – liczby opiekunów z dniem wolnym od pracy, liczby dzieci z  $\geq 1$  wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR,

liczby dzieci z  $\geq 1$  receptą na antybiotyki, czasu trwania leczenia antybiotykowego [dni], liczby dzieci z  $\geq 1$  lekiem zazywanym z powodu chorób grypowych („flu” illness) – w zakresie około 24-48%. Dodatkowo autorzy publikacji *Ambrose 2014* wykazali, że u dzieci szczepionych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej zarówno w 1, jak i w sezonie 2 istotnie mniejszy był absenteizm w pracy i opiece dziennej (dla wszystkich  $p < 0,001$ ).

Z kolei dane próby *Belshe 1998* (publikacja *Belshe 2000a*) wskazują na istotną redukcję po szczepieniu w porównaniu do dzieci niezaszczepionych wizyt u specjalisty w 1 sezonie próby (redukcja wyniosła 13%,  $p = 0,04$ ), a w 2 sezonie opuszczania dni w szkole czy opiece dziennej (redukcja wyniosła 18%,  $p = 0,01$ ).

## Bezpieczeństwo

### Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
  - wykazano istotnie statystycznie zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia kataru w grupie TLAIIV vs PBO, RR = 1,12 (95% CI: 1,06; 1,18), NNH = 14 (95% CI: 10; 27),  $p < 0,0001$  (metaanalizę wykonano z zastosowaniem modelu *random*,  $p = 0,0087$  na podstawie danych z prób *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a*);
  - podanie szczepionki TLAIIV vs PBO wiązało się ze znamienym zwiększeniem ryzyka wystąpienia gorączki z temperaturą  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , o 16%, RR = 1,16 (95% CI: 1,07; 1,26), NNH = 33 (95% CI: 22; 72),

$p = 0,0004$  (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*,  $p = 0,2905$  na podstawie danych z prób *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*);

- w grupie TLAIIV w porównaniu do grupy PBO istotnie statystycznie częściej odnotowywano obniżenie apetytu, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,17), NNH = 44 (95% CI: 24; 299),  $p = 0,0236$  (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu *fixed*,  $p = 0,1351$ , dane z prób *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*);
- kaszel występował istotnie rzadziej u pacjentów z grupy TLAIIV vs PBO, RR = 0,92 (95% CI: 0,88; 0,96), NNT = 25 (95% CI: 7; 52),  $p = 0,0002$  (metaanaliza wykonana modelem *fixed*,  $p = 0,2064$ , dane z prób *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a*);
- pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki: w grupie TLAIIV vs PBO istotnie częściej występował katar, RR = 1,05 (95% CI: 1,01; 1,09), NNH = 34 (95% CI: 20; 117),  $p = 0,0061$  (metaanaliza na podstawie danych z badań *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006*; model *fixed*,  $p = 0,7302$ );
- drugi sezon: odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa pacjentów z próby *Belshe 1998* przedstawiono w publikacjach *Belshe 1998*, *Belshe 2000*, *Belshe 2000a*, *Block 2011* oraz *Piedra 2002*. W publikacji przedstawiono również wyniki oceny bezpieczeństwa łącznie z pierwszego i drugiego roku próby (ocena prowadzona z zaślepieniem) oraz

z trzeciego i czwartego roku po podaniu szczepionki (ocena prowadzona bez zaślepienia), które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
  - odnotowane istotne statystycznie różnice w ryzyku względnym wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV vs PBO, RR = 1,24 (95% CI: 1,11; 1,37), NNH = 10 (95% CI: 7; 18),  $p < 0,0001$ , wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa traktowanych jako łagodne AEs, RR = 1,50 (95% CI: 1,22; 1,84), NNH = 12 (95% CI: 8; 22),  $p < 0,0001$ , zmniejszenia aktywności, RR = 1,33 (95% CI: 1,02; 1,74), NNH = 26 (95% CI: 14; 238),  $p = 0,0283$ , gorączki oraz gorączki traktowanej jako łagodne AEs, które były wyższe w grupie TLAIV niż PBO, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,03; 1,79), NNH = 26 (95% CI: 14; 188),  $p = 0,0234$  i RR = 3,87 (95% CI: 1,95; 7,68), NNH = 21 (95% CI: 15; 34),  $p < 0,0001$  i bólu brzucha, RR = 9,45 (95% CI: 1,27; 70,38), NNH = 63 (95% CI: 41; 140),  $p = 0,0004$ ;
  - odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odsetku osób, które wymagały podania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,42 (95% CI: 1,14; 1,77), NNH = 15 (95% CI: 10; 35),  $p = 0,0008$  (według danych z publikacji *Belshe 2000a*: RR = 1,46 [95% CI: 1,16; 1,84], NNH = 15 [95% CI: 10; 34],  $p = 0,0005$ );

- pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: nie odnotowano istotnych różnic między grupami;
- drugi sezon: odnotowano zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa uznanych za łagodne AEs w grupie TLAIV vs PBO, RR = 1,35 (95% CI: 1,03; 1,76), NNH = 21 (95% CI: 12; 126),  $p = 0,0193$ .

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bergen 2004*

Na podstawie obliczeń własnych nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami TLAIV vs PBO w analizowanych grupach wiekowych: dzieci w wieku 18-35 m.ż. dzieci w wieku 1-8 lat oraz ogólnie dzieci w wieku 1-17 lat.

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Breiman 2009*

Ocena bezpieczeństwa prowadzona była na podstawie danych gromadzonych przez 11 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO (pacjenci z obu grup otrzymywali ponadto doustną szczepionkę OPV).

- po podaniu 1. dawki:
  - zdarzenia niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów z grup TLAIV i PBO, 38,3% vs 36,0%. Większość obserwowanych AEs była łagodna lub umiarkowana w nasileniu. Spośród AEs związanych z układem oddechowym najczęściej występowały infekcje górnych dróg oddechowych oraz katar; różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W okresie po podaniu pierwszej z dawek szczepionki odnotowano, że częstość występowania zapalenia spojówek traktowanego jako zdarzenie niepożądane

powiązane z leczeniem była zbliżona w grupie TLAIV oraz placebo (w obu przypadkach 0,1%);

- odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami dla częstości występowania kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa, RR = 1,12 (95% CI: 1,04; 1,20), NNH = 14 (95% CI: 9; 37), p = 0,0017;
- po podaniu 2. dawki: nie odnotowano znamienych różnic między grupami TLAIV vs PBO dla analizowanych zdarzeń niepożądanych;
- przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów w grupie TLAIV (1,8%) oraz PBO (2,5%).

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009*

W próbie *Bracco 2009* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianej szczepionki. W badaniu tym w pierwszym roku stosowano dwa rodzaje placebo: PBOs (w postaci soli fizjologicznej) lub PBOe (substancji pomocniczych szczepionki) – w niniejszym raporcie w analizach dane dla tych dwóch grup analizowano oddzielnie. Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono w publikacjach *Bracco 2009* i *Block 2011*.

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki: reakcje na szczepienie odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBOs, z wyjątkiem kaszlu, dla którego odnotowano znamienne różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia na korzyść TLAIV, RR = 0,86 (95% CI: 0,79; 0,94), NNT = 13 (95% CI: 8; 31), p = 0,0010;
- pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: obniżenie apetytu występowało znamienne

częściej wśród pacjentów z grupy TLAIV vs PBOs, RR = 1,18 (95% CI: 1,02; 1,37), NNH = 27 (95% CI: 14; 276), p = 0,0303;

- pierwszy sezon ogółem:
  - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBO;
  - w ciągu pierwszego roku w trakcie pierwszych 11 dni po podaniu znamienne rzadziej w grupie TLAIV vs PBOe odnotowywano występowania nieżytu żołądka i jelit, RR = 0,22 (95% CI: 0,07; 0,65), NNT = 101 (95% CI: 51; 3358), p = 0,0434;
  - $\geq 1$  SAEs odnotowano u 5,0% pacjentów z grupy otrzymującej 2 dawki TLAIV, 3,8% z grupy otrzymującej 1 dawkę TLAIV oraz 4,1% pacjentów z grupy otrzymującej 1 dawkę PBOs lub dwie dawki PBOs oraz u 3,5% pacjentów z grupy otrzymującej 1 dawkę PBOe oraz 3,3% (w żadnym z analizowanych przypadków różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie);
- drugi sezon:
  - wszystkie przypadki reaktogenności oraz jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBO;
  - $\geq 1$  SAEs odnotowano u 1,6% pacjentów z grupy TLAIV oraz 2,4% pacjentów z grupy PBO;
- odnotowano trzy zgon; żaden ze zgonów nie został zaklasyfikowany jako związany z ocenianym leczeniem.

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Tam 2007*

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
  - jakiegokolwiek zdarzenia sklasyfikowane jako przypadki reaktogenności



- (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych) występowały znamienne częściej po podaniu TLAIV vs PBO, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,14), NNH = 16 (95% CI: 11; 31),  $p < 0,0001$ ;
- istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla gorączki z temperaturą w wysokości 37,5°C, RR = 1,25 (95% CI: 1,08; 1,45), NNH = 23 (95% CI: 14; 66),  $p = 0,0028$ ; kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,19 (95% CI: 1,12; 1,27), NNH = 10 (95% CI: 8; 16),  $p < 0,0001$ ; zmniejszenia aktywności, RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,53), NNH = 38 (95% CI: 20; 262),  $p = 0,0224$ ; obniżenia apetytu, RR = 1,23 (95% CI: 1,07; 1,41), NNH = 23 (95% CI: 14; 65),  $p = 0,0027$  oraz konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,16 (95% CI: 1,00; 1,34), NNH = 35 (95% CI: 18; 1919),  $p = 0,0460$ ;
  - podanie szczepionki TLAIV vs PBO wiązało się ze znamionym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia kaszlu, RR = 0,88 (95% CI: 0,80; 0,97), NNT = 23 (95% CI: 13; 96),  $p = 0,0106$ ;
  - pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla: jakichkolwiek zdarzeń klasyfikowanych jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych), RR = 1,07 (95% CI: 1,01; 1,14), NNH = 24 (95% CI: 13; 170),  $p = 0,0231$  oraz kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,18), NNH = 24 (95% CI: 13; 257),  $p = 0,0306$ ;
  - pierwszy sezon ogółem: ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowywano rzadko w obu grupach, a różnice w częstości ich występowania nie były znamienne ( $p = 0,516$ ). Najczęściej odnotowywano skurcz oskrzeli, zapalenie oskrzeli i nieżyt nosa;
  - drugi sezon:
    - w grupie TLAIV vs PBO znamienne częściej odnotowywano jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych), RR = 1,05 (95% CI: 1,01; 1,10), NNH = 27 (95% CI: 14; 260),  $p = 0,0291$ , katar lub wydzielinę z nosa, RR = 1,12 (95% CI: 1,05; 1,19), NNH = 16 (95% CI: 10; 35),  $p = 0,0005$  oraz konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,23 (95% CI: 1,04; 1,46), NNH = 30 (95% CI: 17; 168),  $p = 0,0175$ ;
    - odnotowano jedno ciężkie zdarzenie niepożądane – jedno z dzieci było hospitalizowane z powodu zapalenia płuc;
  - odnotowano jeden przypadek przerwania leczenia związanego z zdarzeniami niepożądanymi – w pierwszym roku badania u 20-miesięcznej dziewczynki 2 dni po podaniu TLAIV rozwinęła się gorączka utrzymująca się przez 3 dni, która została uznana za możliwie związaną z badaną szczepionką;
  - odnotowano dwa zgony, oba w pierwszym roku jego trwania (po przyjęciu drugiej dawki PBO i pierwszej dawki TLAIV); żaden ze zgonów nie został uznany za związany z przyjmowanym leczeniem.

### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006*

Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę. W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawkowanie pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę TLAIV byli oceniani w ramach grupy TLAIV, natomiast w grupie PBO uwzględniano wyłącznie pacjentów otrzymujących PBO. Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006* przedstawiono w publikacjach *Vesikari 2006* oraz *Belshe 2008*.

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
  - w grupie TLAIV vs PBO odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,15), NNH = 15 (95% CI: 10; 35), p = 0,0007;
  - u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano dreszcze, 0,0% vs 16,7%, p = 0,029;
- pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie częściej obserwowano katar lub wydzielinę z nosa, 81,3% vs 74,6%, p = 0,035;
- drugi sezon: częstość występowania przypadków reaktogenności w drugim roku badania *Vesikari 2006* nie różniła się znacząco pomiędzy grupami TLAIV i PBO;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako możliwie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane ze szczepieniem odnotowano u 9 pacjentów z grupy TLAIV oraz u 5 pacjentów z grupy PBO;
- odnotowano cztery przypadki przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi (2 w grupie TLAIV i 2 w grupie PBO).

### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a*

Ocena bezpieczeństwa była prowadzona wśród wszystkich dzieci włączonych do badania, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki.

- w okresie 10 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakiegokolwiek reakcji na szczepienie. Najczęstszymi objawami występującymi w grupie TLAIV i PBO były katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  oraz kaszel. Gorączka z temperaturą  $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$  występowała rzadko, częściej w grupie PBO;
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych zdarzeń tego typu należały zapalenie ucha środkowego, kaszel, gorączka, katar oraz zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym;
- podczas badania wystąpiły trzy poważne zdarzenia niepożądane: u jednego z pacjentów otrzymujących PBO wystąpiło ostre zapalenie krtani, u jednego pacjenta z grupy TLAIV odmiedniczkowe zapalenie nerek, a u drugiego pacjenta z grupy TLAIV ostry nieżyt żołądka i jelit. Te trzy zdarzenia przez badaczy uznano za niezwiązane z podawaniem szczepionek. Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania SAEs nie były znaczące;
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości przerwania leczenia z powodu występujących zdarzeń niepożądanych.



### Ocena bezpieczeństwa w badaniu Zangwill 2001

W publikacji *Zangwill 2001* przedstawiono ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci odsetków pacjentów z poszczególnym zdarzeniem. Autorzy nie podali jednak liczby pacjentów z poszczególnym zdarzeniem, a dla liczebności grup uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa jedynie zakres liczby pacjentów (94-100 pacjentów), co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy własnej. W związku z tym w niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie dane oryginalne z publikacji źródłowej.

- po podaniu 1. dawki: odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV i PBO, 63-68% w grupach TLAIV vs 49% PBO ( $p < 0,05$  dla porównania wszystkich grup TLAIV vs PBO) oraz bólu głowy w grupach 1-3 TLAIV vs PBO, 6-11% vs 2%,  $p < 0,05$ ;
- po podaniu 2. dawki: odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania dreszczy w grupach 1-3 TLAIV vs PBO, 4-7% vs 0%,  $p < 0,05$ ;
- nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z podaniem szczepionki.

#### TLAIV vs TIV – badania z randomizacją

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery badania oceniające porównanie donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki trójwalentnej przeciw grypie (TLAIV) z podawaną we wstrzyknięciu domięśniowym szczepionką trójwalentną inaktywowaną przeciw grypie (TIV): *Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007*, *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015*.

Próba *Belshe 2007* była próbą z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, natomiast w pozostałych badaniach nie wprowadzono zaślepienia. Próby te różniły się jakością ocenianą w skali Jadad (od 2 dla badań *Hoft 2011* i *Ilyushina 2015*, poprzez 3 dla próby *Ashkenazi 2006* do 5 dla badania *Belshe 2007*), jednak ryzyko wystąpienia błędu w tych próbach zostało ocenione na niskie (*Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007*) bądź średnie (*Hoft 2011*, *Ilyushina 2015*).

We wszystkich włączonych próbach odnaleziono dane na temat skuteczności lub bezpieczeństwa szczepionki. W ramach analizy skuteczności dla porównania TLAIV vs TIV w niniejszym raporcie ocena immunogenności nie została wzięta pod uwagę jako analizowany punkt końcowy. Na podstawie danych z badań porównujących TLAIV vs TIV przeprowadzono w ramach oceny bezpieczeństwa metaanalizy dla punktów końcowych wspólnych we wszystkich włączonych próbach. W badaniu *Belshe 2007* pacjenci otrzymywali jedną lub dwie dawki szczepionki (dzieci, które nie były wcześniej szczepione), natomiast w badaniach *Ashkenazi 2006*, *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015* u wszystkich pacjentów planowano podanie dwóch dawek szczepionki. Ponieważ dla badania *Belshe 2007* dane dotyczące bezpieczeństwa, które mogły zostać wykorzystane w metaanalizach pochodziły z publikacji *Belshe 2008*, gdzie informacje o zdarzeniach niepożądanych występujących po podaniu pierwszej dawki przedstawiano odrębnie dla pacjentów otrzymujących jedną lub dwie dawki szczepionki podjęto decyzję o uwzględnieniu w metaanalizie danych o AEs występujących po podaniu drugiej z dawek (określanych jako przypadki reakcji po podaniu szczepienia). Z uwagi na bardzo niską liczebność i niską jakość prób *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015* w porównaniu do pozostałych badań, nie uwzględniono ich w metaanalizie. Dodatkowo,

opisano analizę bezpieczeństwa oddzielnie dla każdego badania.

### Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIW względem TIV odnaleziono w badaniach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

#### Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie

##### Wszystkie szczepy dopasowane

Zarówno w populacji PP, jak i ITT odnotowano istotnie większą skuteczność TLAIW wobec TIV pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie – dla obu populacji VE = 47% (95% CI: 30%; 60%), IS.

Rezultaty te potwierdziła również analiza wrażliwości z wykorzystaniem danych dotyczących podgrup wiekowych 24-35 miesięcy oraz 36-59 miesięcy z badania *Belshe 2007* oraz dla tego badania w podgrupie wiekowej 24-59 miesięcy (publikacja *Belshe 2008*), gdzie odpowiednio skuteczność TLAIW względem TIV wyniosła VE = 45% (95% CI: 19%; 63%), IS, VE = 58% (95% CI: 38%; 72%), IS i VE = 53% (95% CI: 34%; 66%), IS.

##### Wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

U dzieci zaszczepionych TLAIW (w obu populacjach rozpatrywanych w badaniu *Ashkenazi 2006* – PP i ITT) w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali TIV, odnotowano istotne, 55% zmniejszenie ryzyka zachorowania na grypę potwierdzonej laboratoryjnie – VE = 55% (95% CI: 46%; 62%), IS dla obu porównań. Podobna była skuteczność biorąc pod uwagę dane w populacji wiekowej 24-59 miesięcy z próby *Belshe 2007* w

odniesieniu do populacji PP próby *Ashkenazi 2006*, VE = 54% (95% CI: 43%; 63%), IS.

#### Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

##### Pierwszy epizod

Metaanaliza danych z obu badań (biorąc pod uwagę szczepy dopasowane), wykazała brak istotnych różnic między szczepieniem TLAIW a TIV w ocenie zmniejszania ryzyka występowania pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 24% (95% CI: -66%; 65%). Z kolei analiza bez względu na dopasowanie szczepów z badania *Belshe 2007* wskazuje na istotne, ponad 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 50,6% (95% CI: 21,5%; 69,5%), p = 0,004.

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

##### Wszystkie epizody

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

#### Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych

W przypadku oceny szczepów dopasowanych nie stwierdzono istotnych różnic między TLAIW a TIV. Z kolei biorąc pod uwagę szczepy bez

względu na dopasowanie, szczepienie TLAIV w porównaniu do TIV wiązało się z ponad 45% zmniejszeniem ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych związanych z grypą, VE = 45,9% (95% CI: 4,4%; 70,2%) (na podstawie badania *Belshe 2007*).

### Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych

Informacje z próby *Ashkenazi 2006* wskazują, że zaszczepienie dzieci TLAIV w porównaniu do szczepienia TIV powoduje istotną redukcję niezaplanowanych wizyt lekarskich i liczby dni opuszczonych w szkole, przedszkolu czy opiece dziennej, odpowiednio VE = 8,9% (95% CI: 1,5%; 15,8%) i VE = 16,2% (10,4%; 21,6%). Dodatkowo w publikacji *Ambrose 2014* odnaleziono dane wskazujące, że u dzieci szczepionych TLAIV w porównaniu do pacjentów z grupy TIV istotnie mniejszy był absenteizm w szkole lub opiece dziennej ( $p < 0,01$ ).

## Bezpieczeństwo

### Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz

- przypadki reakcji na szczepienie: po podaniu drugiej dawki szczepionki TLAIV vs TIV znacznie częściej odnotowywano występowanie kataru, RR = 1,14 (95% CI: 1,06; 1,22), NNH = 20 (95% CI: 13; 41),  $p = 0,0002$  (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*,  $p = 0,3866$ ,  $I^2 = 0,0\%$ ); w przypadku żadnej z pozostałych analizowanych reakcji reaktywności nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
  - SAEs: nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV vs TIV w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 1,11 (95% CI: 0,91; 1,35),  $p = 0,2985$  (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*,  $p = 0,4899$ ,  $I^2 = 0,0\%$ ).
- ### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006*
- Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006* odnaleziono w publikacjach *Ashkenazi 2006* i *Block 2011*.
- po podaniu 1. dawki:
    - w ciągu 11 dni od szczepienia znacznie częściej występowały jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako reakcje na szczepienie, RR = 1,04 (95% CI: 1,00; 1,08), NNH = 29 (95% CI: 16; 309),  $p = 0,0306$  oraz katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa, RR = 1,24 (95% CI: 1,16; 1,33), NNH = 8 (95% CI: 6; 11),  $p < 0,0001$ ;
  - po podaniu 2. dawki:
    - w ciągu 11 dni od szczepienia znacznie częściej w grupie TLAIV vs TIV odnotowywano katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa: RR = 1,17 (95% CI: 1,07; 1,28), NNH = 14 (95% CI: 9; 30),  $p = 0,0005$  oraz obniżenie apetytu: RR = 1,21 (95% CI: 1,02; 1,43), NNH = 25 (95% CI: 13; 201),  $p = 0,0257$ ;
  - odnotowano 1 przypadek AE prowadzącego do przerwania leczenia w grupie TIV po podaniu pierwszej dawki szczepionki; w opinii badaczy niezwiązane z przyjętą szczepionką;
  - nie odnotowano różnic w częstości występowania pierwszego przypadku świszczącego oddechu zaklasyfikowanego jako przypadek reaktywności, jak również w prawdopodobieństwie wystąpienia zapalenia oskrzeli, skurczu oskrzeli, kaszlu, duszności, zapalenia

- płuc, zapalenia oskrzelików lub zakażenia dolnych dróg oddechowych zaklasyfikowanych jako AEs po każdej z dawek szczepionki;
- odnotowano 104 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych u 64 (5,8%) pacjentów z grupy TLAIV oraz 76 przypadków u 51 (4,7%) pacjentów z grupy TIV; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne;
  - u dwóch (0,2%) osób z grupy TLAIV i 4 (0,4%) osób z grupy TIV odnotowano SAEs (różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie), które w ocenie badaczy były co najmniej prawdopodobnie związane z podaną szczepionką.

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007*

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* odnaleziono w publikacjach *Belshe 2007*, *Belshe 2008* i *Block 2011*.

- gorączkę zdefiniowaną jako temperaturę  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  w 2 dniu po podaniu szczepionki odnotowano znamienne częściej u pacjentów otrzymujących TLAIV vs TIV, 5,4% vs 2,0%,  $p < 0,001$ ;
- w ciągu 10 dni od szczepienia wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV, którzy otrzymywali wyłącznie jedną dawkę szczepionki oraz wśród pacjentów, którzy otrzymywali dwie dawki szczepionki, istotnie częściej odnotowywano katar lub zatkały nos, odpowiednio  $\text{RR} = 1,25$  (95% CI: 1,12; 1,40),  $\text{NNH} = 10$  (95% CI: 7; 18),  $p < 0,0001$  i  $\text{RR} = 1,20$  (95% CI: 1,11; 1,30),  $\text{NNH} = 13$  (95% CI: 9; 23),  $p < 0,0001$  (*Belshe 2008*);
- w ciągu 10 dni od szczepienia wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV, którzy otrzymywali dwie dawki szczepionki, istotnie statystycznie rzadziej występował kaszel,  $\text{RR} = 0,88$  (95% CI: 0,78; 0,98),  $\text{NNH} = 28$  (95% CI: 15; 231),  $p = 0,0261$  (*Belshe 2008*);
- w ciągu 10 dni od szczepienia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV i TIV (*Belshe 2008*);
- ostre zapalenie ucha środkowego traktowane jako AEs (zdarzenie to oceniano w okresie 28 od podania szczepionki) w pierwszym roku, dotyczyło 14,8% vs 14,4% pacjentów po podaniu pierwszej z dawek ( $p = 0,772$ ) oraz 7,1% vs 8,6% pacjentów po podaniu drugiej z dawek ( $p = 0,028$ , różnice istotne statystycznie), odpowiednio w grupach TLAIV vs TIV (*Block 2011*);
- w ocenie autorów publikacji *Belshe 2007* nie było istotnych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, z wyjątkiem dzieci wcześniej nieszczepionych po podaniu pierwszej dawki szczepionki, dla których odnotowane różnice były znamienne;
- przypadki klinicznie istotnego świszczącego oddechu odnotowano u odpowiednio 5,9% vs 3,8% pacjentów z grupy TLAIV vs TIV w wieku 6-23 miesięcy (różnice istotne statystycznie,  $p = 0,002$ ) oraz u 2,1% vs 2,5% pacjentów w wieku 24-59 miesięcy (brak znamienych różnic pomiędzy grupami,  $p = 0,38$ ) (*Belshe 2008*);
- na podstawie obliczeń własnych wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, po podaniu pierwszej dawki szczepionki w podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych w wieku:
  - 6–59 m.ż.:  $\text{RR} = 1,53$  (95% CI: 1,07; 2,20),  $\text{NNH} = 127$  (95% CI: 69; 771),  $p = 0,0191$ ,
  - $< 24$  m.ż.:  $\text{RR} = 4,51$  (95% CI: 3,13; 6,50),  $\text{NNH} = 15$  (95% CI: 12; 19),  $p < 0,0001$ ,

- $\geq 24$  m.ż.: RR = 8,49 (95% CI: 4,90; 14,71), NNH = 15 (95% CI: 12; 19),  $p < 0,0001$ ,

oraz wcześniej szczepionych w wieku:

- $< 24$  m.ż.: RR = 5,71 (95% CI: 1,69; 19,25), NNH = 20 (95% CI: 12; 49),  $p = 0,0012$ ,
- $\geq 24$  m.ż.: RR = 8,14 (95% CI: 4,72; 14,05), NNH = 7 (95% CI: 6; 9),  $p < 0,0001$ ,

a także dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej szczepionych: RR = 9,93 (95% CI: 4,88; 20,19), NNH = 2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,0001$  oraz nieszczepionych: RR = 8,69 (95% CI: 4,98; 15,13), NNH = 2 (95% CI: 2; 3),  $p < 0,0001$  i dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej nieszczepionych: RR = 4,49 (95% CI: 3,14; 6,42), NNH = 25 (95% CI: 21; 32),  $p < 0,0001$  oraz dla drugiej dawki szczepionki we wszystkich wyróżnionych podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych:

- w wieku 6–59 m.ż.: RR = 4,12 (95% CI: 3,17; 5,35), NNH = 15 (95% CI: 13; 18),  $p < 0,0001$ ,
- w wieku 6–59 m.ż. ze świszczącym oddechem w wywiadzie: RR = 7,05 (95% CI: 4,26; 11,67), NNH = 2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,0001$ ,
- w wieku 6–59 m.ż. bez świszczącego oddechu w wywiadzie: RR = 5,07 (95% CI: 3,79; 6,78), NNH = 14 (95% CI: 12; 16),  $p < 0,0001$ ,
- w wieku  $< 24$  m.ż.: RR = 6,66 (95% CI: 4,79; 9,26), NNH = 8 (95% CI: 7; 9),  $p < 0,0001$ ,

- w wieku  $\geq 24$  m.ż.: RR = 7,80 (95% CI: 5,29; 11,48), NNH = 8 (95% CI: 7; 9),  $p < 0,0001$ .

- w okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu, zarówno w populacji ogólnej jak i w poszczególnych podgrupach wyróżnionych z uwagi na wiek;
- w okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki w grupie dzieci w wieku 6–11 miesięcy życia wykazano, że częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny była wyższa wśród dzieci z grupy TLAIV vs TIV, 6,1% vs. 2,6%, RR = 2,33 (95% CI: 1,36; 4,01), NNH = 29 (95% CI: 18; 75),  $p = 0,0015$ ; dzieci z tej grupy wiekowej były istotnie częściej hospitalizowane z przyczyn oddechowych, RR = 2,75 (95% CI: 1,23; 6,12), NNH = 49 (95% CI: 28; 202),  $p = 0,0097$  oraz związanych z układem pokarmowym RR = 26,96 (95% CI: 1,61; 452,62), NNH = 53 (95% CI: 34; 120),  $p = 0,0004$ ;
- w populacji ogólnej (dzieci w wieku 6–59 m.ż.) pacjenci z grupy TLAIV vs TIV byli istotnie częściej hospitalizowane z przyczyn z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,75 (95% CI: 1,22; 6,16), NNH = 299 (95% CI: 170; 1277),  $p = 0,0105$  natomiast w wśród dzieci w wieku 12–59 m.ż. znamienne różnice pomiędzy grupami odnotowano dla częstości hospitalizacji z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,80 (95% CI: 1,01; 7,75), NNH = 389 (95% CI: 200; 7589),  $p = 0,0389$  i przyczyn neurologicznych, RR = 0,27 (95% CI: 0,08; 0,98), NNH = 437 (95% CI: 228; 5112),  $p = 0,0321$ ;
- odnotowano znamienne zwiększone prawdopodobieństwo hospitalizacji w grupie wiekowej 6–11 miesięcy, 6,1% pacjentów z grupy TLAIV vs 2,6% pacjentów z grupy TIV,



$p=0,002$ ; w pozostałych grupach wiekowych różnice nie były znamienne, odpowiednio 4,2% vs 3,2% ( $p = 0,09$ ) wśród dzieci w wieku 6-23 miesięcy i 2,1% vs 2,5% ( $p = 0,33$ ) wśród dzieci w wieku 24-59 miesięcy, odpowiednio (Belshe 2008);

- ciężkie zdarzenia niepożądane w obu grupach w populacji ogólnej (6-59 m.ż.) występowały ze zbliżoną częstością, odpowiednio 3,3% vs 3,1% w grupach TLAIV vs TIV; w ocenie niezależnego badacza zaślepionego na przydzielone leczenie 6 przypadków SAEs w grupie TLAIV i 5 przypadków w grupie IV uznane zostało za potencjalnie związane z badaną szczepionką;
- w trakcie badania odnotowano po 1 zgonie w każdej z grup;
- w ciągu 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki nowe rozpoznania chorób przewlekłych były nieczęste w obu grupach, ogólnie częstość występowania wyniosła 1,7% w grupie TLAIV 1,3% w grupie TIV.

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu Hoft 2011

Ogólnie, zarówno po pierwszej, jak i po drugiej dawce szczepionek nie zaobserwowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia wzrostu temperatury, nieżytu nosa czy bólu w miejscu iniekcji. Najczęściej występującym zdarzeniem był nieżyt nosa: 69,2% vs 71,4% po pierwszej dawce, oraz 69,2% vs 50,0% po drugiej dawce (TLAIV vs TIV). Z uwagi na sposób podania, nie odnotowano przypadków bólu iniekcji po podaniu szczepionki TLAIV, natomiast odsetki pacjentów doświadczających bólu po podaniu szczepionki TIV wynosiły 7,1% po pierwszej dawce, oraz 28,6% po drugiej dawce.

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu Ilyushina 2015

Zarówno po podaniu pierwszej, jak i obu dawek szczepionek nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania ocenianych przypadków reakto-genności. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym po podaniu pierwszej dawki były infekcje górnych dróg oddechowych, 38,5% vs 0,0% (TLAIV vs TIV), oraz reakcje miejscowe po podaniu drugiej dawki (9,1% vs 33,3%) Jak podali autorzy publikacji, obie szczepionki były dobrze tolerowane przez pacjentów.

#### Wnioski

Czterowalentna, żywa atenuowana donosowa szczepionka przeciw grypie Fluenz Tetra (QLAIV) jest nie mniej immunogenna w zakresie każdego zawartego w szczepionce szczepu w porównaniu do atenuowanych szczepionek trójwalentnych (TLAIV) oraz o podobnym profilu bezpieczeństwa. Dalsza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badań z randomizacją dla szczepionki TLAIV wykazała istotnie wyższą efektywność szczepienia w odniesieniu do grypy potwierdzonej wirusologicznie w porównaniu do placebo, a także szczepionek inaktywowanych, przy zachowaniu podobnego i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Także badania prowadzone w ramach oceny rzeczywistej efektywności szczepienia w kolejnych sezonach grypowych również wskazywały na korzystny efekt szczepionek żywych, atenuowanych, w szczególności względem wirusów linii B. Wnioski dotyczące efektywności szczepionki Fluenz Tetra (QLAIV) odnoszą się do całej populacji dzieci, w tym podgrupy wiekowej nieobjętej refundacją jakichkolwiek szczepionek przeciw grypie w polskich warunkach, [REDACTED]

Zastosowanie szczepionki LAIV i donosowa droga jej podania naśladuje naturalną infekcję wirusem grypy i pozwala na przebycie wszystkich etapów odpowiedzi immunologicznej. Re-fundacja w polskich warunkach produktu Fluenz Tetra [REDACTED]

[REDACTED], pozwalającego na łatwą i bezbolesną aplikację, odpowiada na niezaspokojone potrzeby medyczne i może nie tylko zapewnić odporność indywidualną w tej grupie wiekowej (postępowanie zalecane przez wytyczne kliniczne), ale również dzięki poprawie niskiej wyszczepialności wpłynąć na rozwój odporności zbiorowiskowej w populacji, co szczególnie jest istotne w dobie pandemii COVID.

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**



## 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Fluenz Tetra<sup>®</sup>, czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie ██████████

## 2 Metodyka

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

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

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 22.03.2021 r.) celem potwierdzenia trafności przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego i potwierdzenia, że włączono wszystkie opublikowane badania RCT:

- *International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (ISIRV) - Options for the Control of Influenza* – rok 2016 i 2019;
- *International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management* – rok 2018 i 2020;
- *European Scientific Working group on Influenza (ESWI)* – rok 2014 i 2020;
- *International Influenza Meeting* – z lat 2010, 2012, 2014 i 2018;
- *Annual NIAID Centers of Excellence for Influenza Research and Surveillance Network Meeting* – z lat 2010-2018;
- *Influenza Vaccines For The World* – rok 2012.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii

wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Przy budowaniu strategii wyszukiwania wzięto pod uwagę złożoność problemu decyzyjnego i rozbudowany sposób oceny klinicznej, wynikający z faktu, że dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwartentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra<sup>®</sup>, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa, a jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra (*ChPL Fluenz Tetra<sup>®</sup> 2018*).

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej (QLAIV), tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Ponadto strategia umożliwiała odnalezienie badań klinicznych z randomizacją porównujących TLAIV versus szczepionki inaktywowane oraz placebo/brak szczepienia. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

Nr	Kwerendy
1	"caiv-t"[all] OR caiv[all]
2	laiv[all] OR tlaiv[all]
3	flumist[all]
4	fluenz[all]
5	"cold-adapted"[all]
6	live attenuated[all]
7	intranasal[all]
8	#5 OR #6 OR #7
9	influenza[all] OR antiinfluenza[all] OR "anti-influenza"[all]
10	(vaccination[all] OR vaccine[all])
11	#9 AND #10

Nr	Kwerendy
12	#8 AND #11
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4
14	#12 OR #13
15	randomized controlled trial[pt]
16	random allocation[mh]
17	random*[tiab]
18	controlled[tiab]
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18
20	#14 AND #19
21	quadrivalent[all] OR qiv[all]
22	tetra[all]
23	#21 OR #22
24	#14 AND #23
25	#20 OR #24
26	qlaiv[all] OR "caiv-q"[all]
27	effectiveness[all]
28	#14 AND #27
29	#25 OR #26 OR #28

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

Nr	Kwerendy
1	(laiv OR tlaiv) AND [embase]/lim
2	('caiv-t' OR caiv) AND [embase]/lim
3	flumist AND [embase]/lim
4	fluenz AND [embase]/lim
5	'cold adapted' AND [embase]/lim
6	live AND attenuated AND [embase]/lim
7	intranasal AND [embase]/lim
8	#5 OR #6 OR #7
9	(influenza OR antiinfluenza OR 'anti influenza') AND [embase]/lim
10	(vaccination OR vaccine) AND [embase]/lim
11	#9 AND #10
12	#8 AND #11
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4

Nr	Kwerendy
14	#12 OR #13
15	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
16	randomization:de AND [embase]/lim
17	random*:ab,ti AND [embase]/lim
18	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18
20	#14 AND #19
21	(quadrivalent OR qiv) AND [embase]/lim
22	tetra AND [embase]/lim
23	#21 OR #22
24	#14 AND #23
25	#20 OR #24
26	(qlaiv OR 'caiv q') AND [embase]/lim
27	effectiveness AND [embase]/lim
28	#14 AND #27
29	#25 OR #26 OR #28

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

Nr	Kwerendy
1	laiv OR tlaiv
2	'caiv-t' OR caiv
3	flumist
4	fluenz
5	'cold-adapted'
6	live attenuated
7	intranasal
8	#5 OR #6 OR #7
9	influenza OR antiinfluenza OR 'anti-influenza'
10	vaccination OR vaccine
11	#9 AND #10
12	#8 AND #11
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4
14	#12 OR #13
15	qlaiv OR 'caiv-q'

Nr	Kwerendy
16	#14 OR #15

Zakres czasowy objęty wyszukiwaniem: do 1 marca 2021 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Fluenz Tetra 2021*). Schemat PICOS odzwierciedla złożoność problemu decyzyjnego i rozbudowany sposób oceny klinicznej, wynikający z faktu, że dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra®, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa, a jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra (*ChPL Fluenz Tetra 2020*). Zaprezentowany schemat PICOS umożliwia włączenie badań porównujących QLAIIV versus TLAIV w zakresie oceny immunogenności i bezpieczeństwa oraz versus szczepionki inaktywowane lub brak szczepienia/placebo w zakresie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa; a także badań porównujących TLAIV versus szczepionki inaktywowane lub brak szczepienia/placebo w zakresie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa; jak również badań bez względu na obecność randomizacji i grupy kontrolnej prezentujących rzeczywistą efektywność kliniczną i bezpieczeństwo QLAIIV. Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>ze względu na kryteria wiekowe sztucznie warunkowane kryteriami refundacyjnymi, aby nadmiernie nie ograniczać dostępne dane kliniczne, dopuszczano badania w populacji dzieci i młodzieży w zakresie wiekowym zgodnym z kryteriami rejestracyjnymi, wyróżniając wyniki w docelowej populacji wiekowej, gdy były dostępne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci z przeciwskazaniem do szczepienia produktem leczniczym Fluenz Tetra® określonymi w ChPL<sup>^</sup></li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepionka czterowalentna żywa atenuowana (QLAIIV), podawana donosowo, zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluenz Tetra®/Flumist Quadrivalent®</li> <li>szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV) – Fluenz®/Flumist® (badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>QLAIIV niezgodna z zaleceniami dla półkuli północnej</li> <li>Szczepionki, w których procesie produkcyjnym wykorzystywano Master Donor Strains pochodzące z tzw. linii wirusów rosyjskich Russian-backbone</li> </ul>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	umożliwiające porównanie z brakiem szczepienia/placebo lub TIV)	LAIV, (A/Russian/134/57 (H2N2) i B/USSR/60/69) – w ocenianych szczepionkach wykorzystywany jest Master Donor Strains z linii Ann Arbor-backbone LAIV (A/Ann Arbor/6/60 H2N2 i B/Ann Arbor/1/66 backbones)  • dopuszczano badania w których ogólnie określano zastosowanie żywej atenuowanej donosowej szczepionki przeciw grypie czterowalentnej (QLAIV) lub trójwalentnej (TLAIV), zgodnej z zaleceniami dla półkuli północnej, bez szczegółowego definiowania nazwy handlowej preparatu
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluenz®/ Flumist®,</li> <li>• szczepionka czterowalentna inaktywowana (QIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej,</li> <li>• szczepionka trójwalentna inaktywowana (TIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej,</li> <li>• brak szczepienia/PBO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionka monowalentna, biwalentna</li> <li>• TLAIV, TIV, QIV niezgodne z zaleceniami dla półkuli północnej</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>dla porównania QLAIV vs TLAIV</u>: ocena immunogenności (GMT, GMFR, stosunek GMT, serokonwersja/seroodpowiedź, seroprotekcja), ocena skuteczności klinicznej, ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane spodziewane, ang. <i>solicited</i>, oraz zdarzenia pojawiające się spontanicznie w okresie 28 dni obserwacji po szczepieniu, ang. <i>unsolicited</i>, ciężkie zdarzenia niepożądane, SAEs, i przypadki wystąpienia przewlekłych chorób w okresie 180 dni po szczepieniu)</li> <li>• <u>dla porównania QLAIV vs QIV lub PBO/brak szczepienia oraz TLAIV vs TIV lub PBO/brak szczepienia</u>: ocena skuteczności klinicznej (zmniejszenie ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego i powikłań ze strony układu oddechowego, efektywność szczepionki, przeżycie całkowite, jakość życia), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane po podaniu szczepionki)</li> <li>• <u>badania bez randomizacji oceniające QLAIV</u>: ocena skuteczności (efektywność szczepionki, grypa potwierdzona wirusologicznie), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie okresu obserwacji po podaniu szczepionki)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne niż uwzględniane punkty końcowe</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluenz Tetra – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, w formie pełnotekstowej</li> <li>Poszerzona ocena – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej, prezentujące porównania: <ul style="list-style-type: none"> <li>– TLAIV vs TIV</li> <li>– TLAIV vs QIV</li> <li>– TLAIV vs brak szczepienia/PBO</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania RCT prezentujące porównanie TIV vs PBO lub QIV vs PBO</li> <li>Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> </ul>

- <sup>^</sup> Przeciwwskazania do podania szczepionki Fluenz Tetra na podstawie *ChPL Fluenz Tetra 2020*:
- Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą (np. żelatynę), lub na gentamycynę (możliwe pozostałości śladowe);
  - Ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja) na jaja lub białka jaja kurzego (np. albuminę jaja kurzego);
  - Dzieci i młodzież z klinicznymi niedoborami odporności spowodowanymi chorobami, takimi jak: ostre i przewlekłe białaczki; chłoniak; objawowe zakażenie HIV; niedobory odporności komórkowej lub leczeniem dużymi dawkami kortykosteroidów. Produkt Fluenz Tetra nie jest przeciwwskazany do stosowania u osób z bezobjawowym zakażeniem HIV ani u osób otrzymujących miejscowo/wziewnie kortykosteroidy lub ogólnoustrojowo kortykosteroidy w małych dawkach ani u otrzymujących kortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w niewydolności nadnerczy;
  - Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat leczone salicylanami, ze względu na związek zespołu Reye'a z salicylanami i infekcją grypy wywołaną wirusem typu dzikiego.
- Ponadto:  
Produktu Fluenz Tetra nie należy podawać dzieciom ani młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*). Wykonano przegląd doniesień konferencyjnych celem potwierdzenia, że odnaleziono wszystkie opublikowane badania RCT spełniające kryteria.

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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



### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa żywej, atenuowanej, donosowej czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (QLAIV) w populacji dzieci i młodzieży, a w przypadku braku takich PS poszukiwano przeglądów systematycznych z metaanalizą oceniających TLAIV w porównaniu do szczepionki inaktywowanej albo placebo/braku szczepienia ogólnie w populacji dzieci i młodzieży, [REDACTED], pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

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

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały czterowalentną żywą atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV, z ang. *Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine*) w populacji zdrowych dzieci, bez przeciwskażeń do szczepienia. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

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

## 2.5 Analiza statystyczna

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

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano

zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

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

W badaniach ocenę skuteczności szczepienia wyrażano przez parametr określany jako efektywności szczepienia VE (ang. *Vaccine Effectiveness*) wyrażoną w %, który ogólnie definiowano jako  $100 \times (1 - OR)$ , gdzie OR oznaczało iloraz szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzoną infekcją wirusem grypy do szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzonym brakiem infekcji wirusem grypy. Parametr liczony w ten sposób najczęściej dotyczył badań kliniczno-kontrolnych, gdzie uwzględniano chorych zgłaszających się do ośrodków z objawami grypopodobnymi, a następnie określano wstecznie status szczepienia. W niektórych badaniach (co zaznaczono w opisie wyników), w szczególności badaniach z randomizacją, parametr ten był modyfikowany – zamiast ilorazu szans, używano hazardu względnego (HR) bądź względnego ryzyka (RR), i oceniano prawdopodobieństwo wystąpienia grypy w grupie szczepionej do nieszczepionej. Pomimo różnic w definicji, ogólna interpretacja parametru pozostawała taka sama – wyższy wynik procentowy oznaczał większą efektywność szczepienia. W razie potrzeby, efektywność szczepienia przeliczano na pierwotne parametry (RR, HR lub OR), dzieląc VE przez 100 i odejmując od 1.

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Przeprowadzono wyszukiwanie przeglądów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie (QLAIV) w zapobieganiu grypie u dzieci i młodzieży, [REDAKTOWANE], w wyniku którego nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, które spełniałyby powyższe kryteria i które można by zakwalifikować do niniejszego raportu.

Wobec powyższego, poszerzono zakres wyszukiwania: przyjęto taką samą strategię jak dla badań pierwotnych, czyli poszukiwano przeglądów systematycznych, które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania żywych, atenuowanych szczepionek (LAIV, TLAIV) w porównaniu do inaktywowanych szczepionek trójwalentnych (TIV) lub placebo (PBO), na podstawie wyników badań RCT i obserwacyjnych.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 473 rekordy stanowiące badania wtórne. Wśród nich poszukiwano przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono metaanalizę danych z włączonych badań lub opracowań bez metaanalizy, ale ukierunkowanych na ocenę żywych szczepionek atenuowanych u zdrowych dzieci. Odnaleziono 27 opracowań potencjalnie spełniających przyjęte kryteria włączenia, które następnie analizowano w pełnym tekście. Ostatecznie do opisu włączono 9 przeglądów systematycznych z metaanalizą:

- *Falkenhorst 2013* – ocena skuteczności, bezpieczeństwa i reaktogenności trójwalentnej, żywej szczepionki atenuowanej (TLAIV) w porównaniu do trójwalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (TIV) w populacji dzieci w wieku 2-17 lat,
- *DiazGranados 2012* – ocena skuteczności sezonowego szczepienia LAIV przeciw grypie w populacji dzieci i dorosłych (*non-elderly*),
- *Norhayati 2017* – ocena skuteczności szczepienia LAIV przeciw grypie w zakresie redukcji częstości zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (AOM) u noworodków i dzieci (6 mies. – 6 r.ż.),
- *Osterholm 2012* – ocena skuteczności zarejestrowanych w USA szczepionek przeciwko grypie (LAIV, TIV) wśród zdrowych pacjentów z podziałem na grupy wiekowe (w tym populacja dzieci w wieku 6 mies. – 7 lat),
- *Jefferson 2018* – ocena skuteczności szczepienia LAIV przeciw grypie w populacji zdrowych dzieci (< 16 r.ż.) w porównaniu do placebo lub braku interwencji,

- *Breteler 2013* – ocena skuteczności szczepienia LAIV przeciw grypie w populacji dzieci w wieku 2 – 17 lat w krajach o niskim i średnim dochodzie,
- *Caspard 2017* – ocena efektywności klinicznej żywej, atenuowanej szczepionki przeciw grypie (LAIV) wśród dzieci,
- *Beyer 2002* – ocena skuteczności, immunogenności i reaktogenności szczepienia LAIV w porównaniu do szczepionki inaktywowanej IIV w populacji dzieci i dorosłych,
- *Mallory 2020a* – ocena skuteczności sezonowego szczepienia QLAIV i TIV przeciw grypie w populacji dzieci w wieku 6 miesięcy do 17 lat w czasie sezonu grypowego 2016/2017 na podstawie metaanalizy badań.

Na podstawie włączonych opracowań można stwierdzić, że szczepienie szczepionką przeciw grypie w zakresie skuteczności charakteryzuje się przede wszystkim:

- porównywalną skutecznością szczepionki QLAIV i szczepionki inaktywowanej (IIV) przeciwko grypie w sezonie 2016/2017 u dzieci w wieku 6 mies. do 17 lat (w przypadku LAIV u dzieci w wieku 2-7 lat); wyniki efektywności szczepionki (VE) dla wszystkich szczepów były wyższe dla QLAIV niż IIV (69% vs 47%), ale nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy (przedziały nakładły się) (metaanaliza w przeglądzie systematycznym *Mallory 2020a*);
- istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości zachorowania na grypę potwierdzoną w badaniach laboratoryjnych wśród dzieci w wieku od 6 mies. do 6 lat w przypadku zastosowania TLAIV w porównaniu do szczepienia trójwartentną, inaktywowaną szczepionką przeciwko grypie (TIV) (metaanaliza w przeglądzie systematycznym *Falkenhorst 2013*);
- istotnym statystycznie zmniejszeniem odsetka zachorowań na grypę wśród dzieci w wieku < 16 lat szczepionych LAIV w porównaniu do placebo oraz braku interwencji. W przeglądzie systematycznym *Jefferson 2018* udowodniono również znaczące obniżenie ryzyka pojawienia się objawów grypopodobnych wśród pacjentów szczepionych LAIV w porównaniu do placebo (metaanaliza). Wnioskowanie to zostało także potwierdzone w przeglądzie *Osterholm 2012*, w którym wykazano istotnie zmniejszone ryzyko zachorowania na grypę wśród dzieci w wieku od 6 mies. do 7 lat, które zostały zaszczepione LAIV w porównaniu do placebo lub braku szczepienia oraz w przeglądzie *Breteler 2013*, w którym wykazano skuteczność LAIV w zakresie redukcji częstości zachorowania na grypę potwierdzonego w badaniach laboratoryjnych wśród dzieci z krajów o średnich dochodach;

- zmniejszeniem ryzyka zapalenia ucha środkowego wśród pacjentów szczepionych przeciw grypie w porównaniu do placebo lub braku szczepienia, jednak różnica pomiędzy ocenianymi grupami nie była istotna statystycznie. W tym samym przeglądzie systematycznym – *Norhayati 2017* – odnotowano istotnie statystycznie rzadsze stosowanie antybiotyków wśród dzieci w wieku od 6 mies. do 6 lat szczepionych przeciwko grypie. Należy zwrócić uwagę, że powyższe wnioski zostały oparte o wyniki badań, które oceniały ogółem szczepienia przeciwko grypie (LAIV i TIV). Porównanie skuteczności szczepionki LAIV w stosunku do placebo w zakresie zmniejszenia częstości występowania ostrego zapalenia ucha środkowego przedstawiono w przeglądzie *Breteler 2013*, a różnica pomiędzy ocenianymi grupami była istotna statystycznie (*Breteler 2013*), podobnie jak w przeglądzie *Jefferson 2018*;

Z kolei, analiza bezpieczeństwa stosowania szczepienia przeciw grypie wykazała:

- znaczące zmniejszenie częstości występowania klinicznie istotnych świstów oddechowych wśród dzieci w wieku od 6 mies. do 6 lat szczepionych TLAIV w porównaniu do TIV (*Falkenhorst 2013*). Należy zwrócić uwagę, że powyższy wniosek został opracowany na podstawie jednego badania – *Belshe 2007*.
- istotnie rzadsze występowanie gorączki oraz wodnistego wycieku z nosa (*rhinorrhoea*) wśród dzieci w wieku od 6 mies. do 6 lat, szczepionych przeciwko grypie w porównaniu do placebo lub braku interwencji (metaanaliza w przeglądzie systematycznym *Norhayati 2017*).

W ramach przeglądów systematycznych bez metaanalizy do niniejszego raportu włączono badania: *Caspar 2016a*, *Ray 2017* oraz *Andersohn 2014*. W badaniu *Caspar 2016a* oceniano skuteczność żywych, atenuowanych szczepionek przeciwko grypie w populacji dzieci zaszczepionych ponownie. Autorzy przedstawili wypadkowy wynik włączonych badań, określając go jako „*consolidated estimate*”, ale z uwagi na brak informacji o zastosowanych metodach nie uznano tego opracowania za przegląd z metaanalizą. Wykazano znacznie większą skuteczność LAIV w dwóch następujących po sobie sezonach grypowych w porównaniu do placebo. W przeglądzie *Ray 2017* oceniano efektywność kliniczną czterowalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (QIV) w porównaniu do trójwalentnej, inaktywowanej szczepionki (TIV). Autorzy wykazali, że QIV odpowiada za większą redukcję liczby przypadków zachorowań na grypę, hospitalizacji oraz zgonów w porównaniu do TIV. Publikacja *Andersohn 2014* stanowiła przegląd efektywności klinicznej trójwalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie w populacji dzieci (< 18 r.ż.). Dowiedziono, że szczególnie w grupie dzieci w wieku od 6 mies. do 7 lat, szczepienie TLAIV jest skuteczniejsze niż TIV lub placebo.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych zawierających metaanalizę wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

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

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



Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizami.

<i>Falkenhorst 2013</i>	<i>DiazGranados 2012</i>	<i>Norhayati 2017</i>	<i>Osterholm 2012</i>	<i>Jefferson 2018</i>	<i>Breteler 2013</i>	<i>Caspard 2017</i>	<i>Beyer 2002</i>	<i>Mallory 2020a</i>
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>								
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>								
<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Embase, Cochrane, Central Register of Controlled Trials, Cochrane Data-base of Systematic Review</i> Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji.	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>Medline, Embase</i> Ponadto, przeszukiwano badania prezentowane na większych medycznych konferencjach przeprowadzonych w latach 2009, 2010 i 2011. Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Web of Science, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov</i> Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji oraz kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi produkującymi szczepionki przeciwko grypie w celu identyfikacji badań w toku i nieopublikowanych wyników.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy: <i>Medline</i>	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, WHO International Clinical Trials Registry Platform, Clinicaltrials.gov</i> Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji, portal <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i> oraz kontaktowano się z firmami produkującymi szczepionki oraz autorami badań w celu uzyskania informacji na temat innych badań w toku.	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Embase, Cochrane</i> Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy: <i>Medline</i> Dodatkowo przeglądano strony internetowe agencji rządowych oraz agencji zdrowia publicznego w krajach dystrybuujących LAIV	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>Medline, Cochrane</i> . Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji, abstrakty międzynarodowych konferencji. Nie zastosowania ograniczeń językowych dla włączanych publikacji.	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> . Dodatkowo kontaktowano się z autorami badań oraz przeglądano abstrakty międzynarodowych konferencji z ostatnich 5 lat.
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>								

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017	Beyer 2002	Mallory 2020a
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>								
<b>NIE SPEŁNIONO</b> W opracowaniu nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie	<b>SPEŁNIONO</b> W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I <sup>2</sup>	<b>SPEŁNIONO</b> Heterogeniczność oceniano w dwóch krokach: ocena rzeczywistych heterogeniczności porównując populacje, metodykę, interwencje oraz punkty końcowe, a następnie ocena heterogeniczności statystycznej w teście I <sup>2</sup>	<b>SPEŁNIONO</b> W przeglądzie testowano homogeniczność wyników OR za pomocą statystyki testowej Breslow-Day	<b>SPEŁNIONO</b> W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I <sup>2</sup>	<b>SPEŁNIONO</b> W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I <sup>2</sup> (I <sup>2</sup> > 40%)	<b>NIE SPEŁNIONO</b> W opracowaniu nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie	<b>SPEŁNIONO</b> W przeglądzie obliczono spulowane OR zgodnie z metodą DerSimonian i Laird (model efektów losowych) i obliczono ważoną wariancję między badaniami ( $\Delta^2$ , inaczej $I^2$ ) celem oceny heterogeniczności	<b>NIE SPEŁNIONO</b> W opracowaniu nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie
<b>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT – zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji – czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]</b>								
<b>SPEŁNIONO</b> RoB oceniano z wykorzystaniem narzędzia GRADE	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b> RoB oceniane z wykorzystaniem narzędzia opisanego w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b> RoB oceniane z wykorzystaniem narzędzia opisanego w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>	<b>SPEŁNIONO</b> RoB oceniane z wykorzystaniem narzędzia opisanego w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> . NOS (Newcastle-Ottawa Scale) została użyta do oceny RoB badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych.	<b>NIE SPEŁNIONO</b>		
<b>Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]</b>								
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017	Beyer 2002	Mallory 2020a
We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach, ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie.	Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	Do badania włączono w większości badania, których ryzyko RoB oceniono na niskie. Dwa badania zakwalifikowane do analizy oceniono na wysokie ryzyko błędu systematycznego w zakresie niekompletności publikowanych wyników ( <i>incomplete outcome data</i> )	Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	Do przeglądu włączono badania, które oceniono na wysokie ryzyko pod względem możliwości wystąpienia błędu systematycznego. W poszczególnych częściach raportu dotyczących opisu badań włączonych do przeglądu autorzy odnosili się do wpływu RoB.	Większość z włączonych do analizy badań cechowała się wysokim ryzykiem błędu systematycznego, szczególnie w zakresie przeprowadzonej randomizacji oraz zaślepienia	Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	Brak oceny jakości metodologicznej badania	

Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]

SPEŁNIONO						SPEŁNIONO		
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.	Zaplanowano wizualną ocenę ryzyka błędu publikacji za pomocą wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) oraz testu Eggera.	Zaplanowano wykonanie wykresu lejkowego „ <i>funnel plot</i> ” w celu oceny ryzyka RoB publikacji, jednak ze względu na to, że w poszczególnych porównaniach uwzględniono zbyt małą liczbę badań, taka ocena nie była możliwa.	Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.	Ze względu na ograniczoną liczbę badań w zakresie poszczególnych porównań, ocena RoB publikacji nie miała zastosowania.	Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.		Wykonano wykres lejkowy „ <i>funnel plot</i> ” w celu oceny ryzyka RoB publikacji – w dyskusji podano jedno zdanie, że nie stwierdzono ryzyka błędu <i>publication bias</i>	
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	WYSOKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Jakość metodologiczna przeglądów systematycznych z metaanalizą została uznana w siedmiu przypadkach za krytycznie niską (*Falkenhorst 2013, DiazGranados 2012, Osterholm 2012, Breteler 2013, Caspard 2017, Beyer 2002, Mallory 2020a*), w jednym za niską (*Jefferson 2018*) oraz w jednym za wysoką (*Norhayati 2017*). W przeglądach *Falkenhorst 2013, DiazGranados 2012, Osterholm 2012, Breteler 2013, Beyer 2002* oraz *Mallory 2020a* obniżono ocenę jakości badań ze względu na brak wcześniej zdefiniowanego protokołu badania. Ponadto, w publikacji *Osterholm 2012, Caspard 2017* i *Mallory 2020a* przeszukiwano tylko jedną bazę danych – *Medline/PubMed*. W przeglądach *Falkenhorst 2013, DiazGranados 2012, Breteler 2013, Caspard 2017* i *Mallory 2020a* nie zamieszczono informacji na temat przyczyn wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście, dlatego obniżono ocenę jakości powyższych przeglądów. Dodatkowo, w przeglądzie *Falkenhorst 2013, Caspard 2017* i *Mallory 2020a* nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie. Jedynie w przeglądach *Norhayati 2017, Jefferson 2018* i *Breteler 2013* przeprowadzono ocenę ryzyka błędu systematycznego w oparciu o narzędzie opisane w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, a wpływ potencjalnego RoB w badaniach pierwotnych został uwzględniony przy interpretacji wyników przeglądu i/lub różnic w wynikach pomiędzy badaniami pierwotnymi w przeglądach *Norhayati 2017* i *Jefferson 2018*. W celu oceny RoB publikacji wykonanie wykresu lejkowego i/lub testu Egger’a zostało zaplanowane w przeglądach *DiazGranados 2012, Norhayati 2017* i *Beyer 2002*.

W przypadku przeglądu systematycznego zawierającego wyłącznie zestawienie wyników poszczególnych badań, w ocenie jego jakości uwzględniono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia;
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione;
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania;
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków;
- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia.
- Jakość wszystkich trzech włączonych w niniejszym raporcie przeglądów bez metaanalizy uznano za krytycznie niską.

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Caspard 2016a</i>	+	–	+	–	–	KRYTYCZNIE NISKA
<i>Ray 2017</i>	+	–	–	+	–	KRYTYCZNA NISKA
<i>Andersohn 2014</i>	+	–	–	+	–	KRYTYCZNIE NISKA

Wszystkie włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone, zarówno w przypadku QLAIV, jak i TLAIV. Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności żywej, atenuowanej szczepionki u dzieci.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<b>Przeglądy z metaanalizą, w tym siecią</b>				
<p><b>Falkenhorst 2013</b></p> <p>ocena skuteczności, bezpieczeństwa i reaktywności trójwalentnej, żywej szczepionki atenuowanej (TLAIV) w porównaniu do trójwalentnej, inaktywowanej szczepionki (TIV) w populacji dzieci w wieku 2-17 lat</p> <p><u>konflikt interesów</u>: trzech autorów zgłosiło potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie przedstawiono informacji</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: <i>PubMed, Embase, Cochrane, Central Register of Controller Trials, Cochrane Database of Systematic Review</i></p> <p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Ograniczenia językowe: brak</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: trójwalentna, żywa szczepionka atenuowana przeciwko grypie (TLAIV)</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: pacjenci w wieku 2-17 lat</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT lub obserwacyjne przeprowadzone w populacji pacjentów w wieku 2-17 lat</p> <p>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Badania włączone do oceny TLAIV: <i>Belshe 2007, Fleming 2006, Ashkenazi 2006</i>.</p> <p>Ponadto, w przeglądzie uwzględniono również dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w publikacji <i>Ambrose 2010</i>, która stanowiła analizę przeprowadzoną na podstawie danych z badań: <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i>.</p> <p>W opracowaniu opisano jedno badanie (<i>Fleming 2006</i>), które nie zostało włączone do niniejszego raportu, ze względu na populację niepełniającą założonych kryteriów selekcji (wiek: 6 – 17 lat)</p>	<p><b>Populacja dzieci w wieku 6 mies. – 6 lat</b></p> <p><u>Skuteczność szczepionki w zakresie częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy (metaanaliza); TLAIV vs TIV</u> (metaanaliza uwzględniała wyniki 2 badań wykluczonych z niniejszego raportu):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR=0,47 (95% CI: 0,39; 0,55), IS</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u> (TLAIV vs TIV):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Belshe 2007</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>o MSW (dzieci nieszczepione &lt; 24 mies. życia): RR=1,60 (95% CI: 1,05; 2,44), IS</li> <li>o hospitalizacja w ciągu 180 dni: RR=2,33 (95% CI: 1,36; 4,01), IS</li> </ul> </li> <li>• <i>Fleming 2006</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>o świsty oddechowe<sup>^</sup>: 19,5% vs 23,8%, p=0,02, IS</li> </ul> </li> </ul>	<p>U dzieci w wieku 2 – 6 lat ze wskazaniami do sezonowego szczepienia przeciwko grypie, autorzy przeglądu rekomendują stosowanie TLAIV, jeśli nie ma przeciwwskazań.</p> <p>W grupie pacjentów 7 – 17 lat preferuje się stosowanie zarówno TLAIV, jak i TIV.</p> <p>Autorzy podkreślają, że donosowa forma szczepienia potencjalnie może zwiększyć akceptację corocznego szczepienia w grupach zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem grypy.</p>
<p><b>DiazGranados 2012</b></p> <p>ocena skuteczności sezonowego szczepienia przeciwko grypie w populacji dzieci i dorosłych (<i>non-elderly</i>), ocena wpływu typu szczepionki, wieku szczepienia, stopnia dopasowania krążących szczepów wirusa do zawartych w szczepionce,</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukiwane bazy danych: <i>MEDLINE, Embase</i></p> <p>Ponadto, przeszukiwano badania prezentowane na większych międzynarodowych konferencjach przeprowadzonych w latach 2009, 2010 i 2011.</p>	<p>Do przeglądu włączono 30 badań oceniających skuteczność szczepień sezonowych, które zostały poddane przynajmniej jednej analizie. Do oceny skuteczności żywych szczepionek atenuowanych włączono badania: <i>Belshe 1998, Belshe 2000</i>,</p>	<p><b>Populacja dzieci</b></p> <p><u>Skuteczność szczepienia, wyniki dla wszystkich szczepów wirusa (metaanaliza), LAIV vs kontrola; RR (95% CI)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Wszystkie szczepy</u> (<i>regardless of matching</i>): 0,20 (0,13; 0,30), IS</li> </ul>	<p>Autorzy przeglądu wskazują na skuteczność szczepienia przeciwko grypie, podkreślając zależność od wielu zmiennych, do których zalicza się: rodzaj szczepionki, wiek szczepienia, stopień dopasowania krążących szczepów wirusów do zawartych</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>rodzaju grypy (A lub B), metody oceny przypadku (PCR, hodowla wirusa czy serologia) na ocenę skuteczności szczepionki</p> <p><u>konflikt interesów</u>: dwóch autorów przeglądu było równocześnie pracownikami Sanofi Pasteur</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie przedstawiono informacji</p>	<p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Ograniczenia językowe: uwzględniano badania w językach: angielski, francuski, hiszpański, rosyjski</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana Interwencja</u>: szczepienie sezonowe (dojelitowe inaktywowane, żywe atenuowane donosowe, adjuwantowe lub rekombinowane)</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dzieci i dorośli (<i>non-elderly</i>), zdrowi</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT lub <i>quasi</i>-RCT</li> <li>• <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p><i>Gruber 1996, Lum 2010, Tam 2007, Vesikari 2006.</i></p> <p>W niniejszym opracowaniu nie uwzględniono publikacji <i>Gruber 1996</i> oraz <i>Lum 2010</i> ze względu na interwencje, które nie spełniały założonych w raporcie kryteriów selekcji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Szczepiny dopasowane</u> (<i>matched strains</i>): 0,15 (0,09; 0,23), IS</li> <li>• <u>Szczepiny niedopasowane</u> (<i>not-matched strains</i>): 0,40 (0,19; 0,80), IS</li> <li>• <u>Szczepiny dobrze dopasowane</u> (<i>good-match season</i>): 0,12 (0,08; 0,17), IS</li> <li>• <u>Szczepiny słabo dopasowane</u> (<i>poor-matched seasons</i>): 0,50 (0,32; 0,78), IS</li> </ul>	<p>w szczepionce, rodzaj grypy, metoda oceny przypadku.</p>
<p><b>Norhayati 2017</b></p> <p>ocena skuteczności szczepienia przeciwko grypie w redukcji zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (AOM) u noworodków i dzieci (6 mies. – 6 r.ż.)</p> <p><u>konflikt interesów</u>: nie zgłoszono</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie przedstawiono informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przeгляд systematyczny</u>:</li> </ul> <p>Przeszukiwane bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Web of Science, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov</i></p> <p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji oraz kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi produkującymi szczepionki przeciwko grypie w celu identyfikacji</p>	<p>Do przeglądu zakwalifikowano 11 badań włączonych do syntezy jakościowej, w tym 7 badań, które ocenianych LAIV: <i>Belshe 2000, Bracco 2009, Gruber 1996, Lum 2010, Świerkosz 1994, Tam 2007, Vesikari 2006.</i></p> <p>W opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które nie zostały opisane w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów selekcji: <i>Gruber 1996, Lum 2010, Świerkosz 1994, Tam 2007.</i></p>	<p><b>Skuteczność</b></p> <p><b>Dzieci w wieku 6 mies. – 6 lat</b> (szczepienie przeciwko grypie vs placebo/brak szczepienia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>≥ 1 epizod AOM</u> (metaanaliza); szczepienie przeciwko grypie vs kontrola; RR=0,84 (95% CI: 0,69; 1,02), NS – metaanaliza przeprowadzona na podstawie 4 badań (<i>Clements 1995, Hoberman 2003, Lum 2010, Vesikari 2006</i>)</li> <li>• <u>częstość stosowania antybiotyków</u> (metaanaliza); szczepienie przeciwko grypie vs kontrola; RR=0,70 (95% CI: 0,59; 0,83), IS – metaanaliza przeprowadzona na podstawie</li> </ul>	<p>Autorzy wykazali 4% zmniejszenie ryzyka ostrego zapalenia ucha środkowego oraz około 11% zmniejszenie częstości stosowania antybiotyków. Oceniono, że dane dotyczące bezpieczeństwa są niewystarczające, aby wykazać, że udowodnione korzyści są zrównoważone przez poważne zdarzenia niepożądane.</p>



Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>badania w toku i nieopublikowanych wyników.</p> <p>Data przeprowadzenia wyszukiwania: 15 luty 2017 r.</p> <p>Ograniczenia językowe: brak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: szczepienie przeciwko grypie: szczepionki żywe i inaktywowane, monowalentne i poliwalentne, jedno- lub wielodawkowe, dowolny sposób podania</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: noworodki i dzieci (6 mies. – 6 r.ż.) z lub bez nawracających AOM w wywiadzie</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT</li> <li>• <u>Ocena Amstar 2</u>: wysoka wiarygodność</li> </ul>		<p>2 badań (<i>Marchisio 2002, Vesikari 2006</i>)</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że metaanaliza skuteczności szczepionki przeciwko grypie została przeprowadzona na podstawie wyników badań, z których tylko <i>Vesikari 2006</i> jest włączony do niniejszego raportu, a reszta została wykluczona ze względu na nie spełnienie kryteriów selekcji.</p> <p><b><u>Bezpieczeństwo (metaanaliza)</u></b></p> <p><b>Dzieci w wieku 6 mies. – 6 lat</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>gorączka</u>: RR=1,15 (95% CI: 1,06; 1,24), IS – metaanaliza przeprowadzona na podstawie 7 badań (<i>Bracco 2009, Gruber 1996, Kosalaraksa 2015, Lum 2010, Świerkosz 1994, Tam 2007, Vesikari 2006</i>)</li> <li>• <u>wodnisty wyciek z nosa (rhinorrhoea)</u>: RR=1,17 (95% CI: 1,07; 1,29), IS – metaanaliza przeprowadzona na podstawie 6 badań (<i>Bracco 2009, Gruber 1996, Lum 2010, Świerkosz 1994, Tam 2007, Vesikari 2006</i>)</li> <li>• <u>zapalenie gardła (pharyngitis)</u>: RR=1,00 (95% CI: 0,80; 1,25), NS – metaanaliza przeprowadzona na podstawie 3 badań (<i>Bracco 2009, Lum 2010, Vesikari 2006</i>)</li> </ul>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Osterholm 2012</b></p> <p>ocena skuteczności zarejestrowanych w USA szczepionek przeciwko grypie (LAIV, TIV) wśród zdrowych pacjentów z podziałem na grupy wiekowe (w tym populacja dzieci w wieku 6 mies. do 7 lat)</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: Alfred P Sloan Foundation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: <i>Medline</i></li> <li>Kryteria językowe: angielski</li> <li>• <u>Oceniana Interwencja</u>: LAIV, TIV</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: zdrowi pacjenci w wieku od 6 mies.</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT, badania obserwacyjne</li> <li>• <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Do przeglądu systematycznego ogółem włączono 17 badań RCT. W analizie oceniającej skuteczność szczepionki LAIV wśród dzieci w wieku od 6 mies. do 7 lat uwzględniono 6 badań: <i>Belshe 1998, Belshe 2000, Vesikari 2006, Bracco 2009, Tam 2007, Lum 2010</i>.</p> <p>W niniejszym raporcie nie opisano jednego badania, które zostało uwzględnione w przeglądzie: <i>Lum 2010</i> ze względu na populację niepełniającą kryteriów selekcji do niniejszego raportu (dzieci w wieku 11 – 24 mies.).</p>	<p>Należy zwrócić uwagę, że metaanaliza bezpieczeństwa w powyższym przeglądzie systematycznym została przeprowadzona z uwzględnieniem badań, które nie zostały włączone do niniejszej analizy.</p> <p><b>Dzieci w wieku 6 mies. – 7 lat</b> (LAIV vs PBO/brak szczepienia)</p> <p><u>Skuteczność szczepienia – ryzyko zachorowania na grype (metaanaliza)</u>, LAIV vs kontrola, n/N:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 235/6926 vs 697/4340, RR=0,21 (95% CI: 0,18; 0,24), p &lt; 0,0001*, IS</li> <li>• skuteczność szczepienia: 83% (95% CI: 69; 91)</li> </ul> <p>W metaanalizie nie uwzględniono jednego badania (<i>Bracco 2009</i>) ze względu na brak wystarczających danych. Ponadto, w metaanalizie zostało uwzględnione 1 badanie (<i>Lum 2010</i>), które nie zostało opisane w niniejszym raporcie ze względu na brak spełnienia kryteriów selekcji dotyczących populacji.</p>	<p>Autorzy sugerują, że szczepienie przeciwko grypie może osiągać 70-90% skuteczność w prewencji rozwinięcia laboratoryjnie potwierdzonej grypy wśród dzieci w wieku ≤ 7 lat po zastosowaniu szczepionki LAIV.</p>
<p><b>Jefferson 2018</b></p> <p>ocena skuteczności szczepienia przeciwko grypie w populacji zdrowych dzieci (&lt; 16 r.ż.) w porównaniu do placebo lub braku interwencji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, WHO International Clinical Trials Registry Platform, Clinicaltrials.gov</i></li> </ul>	<p>Włączono 41 badań klinicznych do syntezy jakościowej. Do przeglądu zakwalifikowano 8 badań RCT oceniających LAIV vs placebo lub brak interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocenę skuteczności LAIV w populacji dzieci w wieku 2 – 6 lat</li> </ul>	<p><b>Dzieci &lt; 16 lat</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ryzyko zachorowania na grype</u>: o LAIV vs PBO: RR=0,22 (95% CI: 0,11; 0,41), IS</li> </ul>	<p>Autorzy wykazali, że wśród dzieci w wieku 3 – 16 lat stosowanie szczepień LAIV prawdopodobnie redukuje ryzyko grypy w sezonie grypowym. W porównaniu do placebo, szczepienie LAIV zmniejsza ryzyko laboratoryjnie potwierdzonej grypy z 18 do</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>konflikt interesów</u>: jeden z autorów przeglądu zgłosił potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie przedstawione informacji</p>	<p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji, portal <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i> oraz kontaktowano się z firmami produkującymi szczepionki i autorami badań w celu uzyskania informacji na temat nieuwzględnionych badań w toku</p> <p>Ograniczenia językowe: brak</p> <p>Ostatnia data wyszukiwania: grudzień 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana Interwencja</u>: szczepienie przeciwko grypie, niezależnie od dawki, sposobu przygotowania (włącznie ze szczepionkami nie zarejestrowanymi np. LAIV)</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: zdrowe dzieci w wieku &lt; 16 lat</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT, <i>quasi</i>-RCT, CCTs, badania kohortowe, kliniczno-kontrolne</li> <li>• <u>Ocena Amstar 2</u>: niska wiarygodność</li> </ul>	<p>oceniono na podstawie badań: <i>Tam 2007, Brooks 2016, Belshe 1998, Vesikari 2006, Clover 1991, Belshe 2000a.</i></p> <p>Ze względu na brak spełnienia kryteriów selekcji założonych w niniejszym raporcie, badania <i>Brooks 2016, Clover 1991</i> nie zostały opisane w tym dokumencie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ LAIV vs PBO/brak interwencji (populacja dzieci 2-6 lat): RR=0,22 (95% CI: 0,12; 0,39), IS</li> <li>• <u>Objawy grypopodobne</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LAIV vs PBO; RR=0,69 (95% CI: 0,60; 0,80), IS</li> <li>○ LAIV vs PBO/brak interwencji (populacja dzieci 2-6 lat): RR=0,67 (95% CI: 0,57; 0,77), IS</li> </ul> </li> <li>• <u>Zapalenie ucha środkowego</u>: LAIV vs PBO; RR=0,98 (95% CI: 0,95; 1,01), NS</li> <li>• <u>Nieobecność w szkole</u>: LAIV vs PBO: RR=0,51 (95% CI: 0,22; 1,19), NS – punkt końcowy oceniany na podstawie jednej publikacji <i>Khan 1996</i>, która nie została opisana w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów selekcji do raportu</li> <li>• <u>Odsetek opuszczonych dni w pracy (rodzice)</u>: LAIV vs PBO: RR=0,69 (95% CI: 0,46; 1,03), NS</li> <li>• <u>Ilość przepisanych leków</u>: LAIV vs PBO: RR=0,99 (95% CI: 0,87; 1,12), NS</li> <li>• <u>Ambulatoryjne leczenie z powodu zapalenia płuc i grypy</u>: LAIV vs PBO: RR=0,76 (95% CI: 0,59; 0,98), IS</li> </ul>	<p>14%, a objawów grypopodobnych z 17 do 12%. Autorzy podkreślają konieczność analizy bezpieczeństwa interwencji ze względu na niewystarczający opis zdarzeń niepożądanych we włączonych badaniach.</p>
<b>Breteler 2013</b>	• <u>Przegląd systematyczny</u> :	Do analizy włączono 41 badań, w tym 26 RCT. Wśród prób	<b>Skuteczność (populacja dzieci)</b>	Autorzy badania podkreślają skuteczność żywych szczepionek

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>ocena efektywności klinicznej sezonowych szczepionek przeciwko grypie A (H1N1) 2009 w krajach o niskim i średnim dochodzie (LMIC)</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: United States of America Center for Disease Control and Prevention Grant</p>	<p>Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Embase, Cochrane</i></p> <p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji</p> <p>Ograniczenia językowe: angielski, francuski, hiszpański lub portugalski</p> <p>Ostatnia data wyszukiwania: 27 października 2011 (<i>Embase</i>), 15 sierpień 2011 (<i>PubMed</i>), 13 lipiec 2011 (<i>Cochrane</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana Interwencja</u>: szczepienie przeciwko grypie (szczepionki żywe i inaktywowane)</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: ogólna</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT, badania obserwacyjne</li> <li>• <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska</li> </ul>	<p>klinicznych uwzględniających populację dzieci najbardziej zbliżoną do populacji docelowej niniejszego raportu uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Wu 2010</i> – dzieci &gt; 4 r.ż.</li> <li>• <i>Bracco 2009</i> – 6 mies. – 3 lata</li> <li>• <i>Tam 2007</i> – 1 rok – 3 lat</li> <li>• <i>Jianping 1999</i> – 3 lata – 6 lat</li> <li>• <i>Rudenko 1996</i> – 3 lata – 14 lat</li> <li>• <i>Ozgur 2006</i> – 6 mies. – 5 lat</li> </ul> <p>W niniejszym raporcie nie przedstawiono opisu badań: <i>Wu 2010, Jianping 1999, Rudenko 1996, Ozgur 2006</i> ze względu na niespełnienie kryteriów selekcji.</p>	<p><u>Skuteczność szczepionki w zakresie częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy (metaanaliza); LAIV vs PBO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 rok obserwacji: 72% (95% CI: 65; 77)</li> <li>• 2 lata obserwacji: 81% (95% CI: 69; 89)</li> </ul> <p>powyższe dane zostały przedstawione bez uwzględnienia szczegółowej grupy wiekowej. Wyniki opracowane na podstawie badań: <i>Bracco 2009, Khan 1996, Tam 2007, Slepshkin 1993</i>, z których dwa nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie ze względu na brak spełnienia kryteriów selekcji.</p> <p><u>Częstość rozpoznania ILL lub scho-rzeń układu oddechowego; LAIV vs PBO (dzieci)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 27% (95% CI: 21; 33), NS</li> </ul> <p>powyższe dane zostały przedstawione bez uwzględnienia szczegółowej grupy wiekowej. Wyniki opracowane na podstawie badań: <i>Khan 1996, Rudenko 1993, Rudenko 1996, Slepshkin 1993</i>, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów selekcji do przeglądu.</p> <p><u>Ostre zapalenie ucha środkowego; LAIV vs PBO; 1 rok obserwacji</u>:</p>	<p>przeciwko grypie w zakresie redukcji częstości występowania zachorowania na grypę, potwierdzonego w badaniach laboratoryjnych wśród dzieci z krajów o średnich dochodach (MICs).</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Caspard 2017</b></p> <p>ocena efektywności klinicznej żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie (LAIV) wśród dzieci w latach 2009-2010 do 2015-2016</p> <p><u>konflikt interesów</u>: wszyscy autorzy badania byli pracownikami MedImmune oraz posiadali udziały w firmie AstraZeneca</p> <p><u>źródło finansowania</u>: AstraZeneca</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukiwane bazy danych: <i>Medline</i></p> <p>Dodatkowo przeglądano strony internetowe agencji rządowych oraz agencji zdrowia publicznego w krajach dystrybuujących LAIV, a także referencje włączonych publikacji</p> <p>Ograniczenia językowe: brak</p> <p>• <u>Oceniana Interwencja</u>: żywe, atenuowane szczepienia (monowalentne, trójwalentne, czterowalentne) przeciwko szczepom: A(H1N1), B, A(H1N1)pdm09, wszystkim</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: dzieci w wieku od 2 do 17 lat</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: badania obserwacyjne, kliniczno-kontrolne, kohortowe, TNCC</p> <p>• <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Do metaanalizy włączono 24 badania, w tym 9 publikacji dotyczących oceny skuteczności czterowalentnej, żywej szczepionki atenuowanej przeciwko grypie (QLAIV):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gaglani 2016</i> – dzieci w wieku 2 – 17 lat</li> <li>• <i>Cost 2014</i> – pacjenci w wieku 2 – 49 lat</li> <li>• <i>Flannery 2016</i> – dzieci w wieku 2-17 lat</li> <li>• <i>Helmeke 2015</i> – 2 – 7 lat</li> <li>• <i>Skowronski 2016</i> – 2 – 17 lat</li> <li>• <i>Ohmit 2016</i> – 2 – 17 lat</li> <li>• <i>Caspard 2016</i> – 2 – 17 lat</li> <li>• <i>Pebody 2015</i> – 2 – 7 lat</li> <li>• <i>Nohynek 2016</i> – dzieci w wieku 2 lat</li> </ul> <p>Do niniejszego raportu nie włączono 6 z wyżej wymienionych badań klinicznych ze względu na brak spełnienia kryteriów selekcji do przeglądu.</p>	<p>• 21% (95% CI: 2; 36), IS</p> <p><b>Skuteczność</b> (w zakresie częstości występowania potwierdzonej laboratoryjnie grypy)</p> <p><u>Skuteczność QLAIV przeciwko szczepom A(H1N1)pdm09</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29% (95% CI: 14; 42)</li> </ul> <p><u>Skuteczność QLAIV przeciwko szczepom A(H3N2)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15% (95% CI: -13; 36)</li> </ul> <p><u>Skuteczność QLAIV przeciwko szczepom B</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 75% (95% CI: 57; 85)</li> </ul> <p><u>Skuteczność QLAIV przeciwko wszystkim szczepom</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 33% (95% CI: 17; 46)</li> </ul>	<p>Autorzy wykazali, że efektywność szczepienia LAIV (TLAIV, QLAIV) w latach 2010-2011, 2012-2013 oraz 2013-2014 przeciwko szczepom A(H1N1)pdm09 była mniejsza niż szczepionek inaktywowanych.</p> <p>Autorzy przeglądu podkreślają konieczność przeprowadzenia badania mającego na celu określenie pierwotnej przyczyny występujących różnic w zakresie skuteczności szczepień przeciwko grypie w okresie przed i po pandemii szczepem wirusa grypy A(H1N1) w celu opracowania bardziej skutecznej szczepionki uwzględniającej powyższy szczep.</p>
<p><b>Beyer 2002</b></p> <p>ocena skuteczności, immunogenności i reaktogenności szczepienia LAIV w porównaniu do szczepionki inaktywowanej w populacji dzieci i dorosłych</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukiwane bazy danych: <i>Medline, Cochrane</i>; zarek wyszukiwania: 1967-2000.</p>	<p>Do PS włączono 19 badań porównujących szczepionki LAIV z IIV, w tym w 3 włączano tylko dzieci [<i>Feldman 1985, Johnson 1985, Gruber 1990, Clover 1991</i>], a w 4 dzieci i dorosłych [<i>King 1987, Edwards 1994, Gruber 1994</i>]</p>	<p><b>Skuteczność</b> (wyniki metaanaliz w całej włączonej populacji)</p> <p>LAIV vs IIV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcje systemowe (0-31,6%): dane z 11 badań, N=4088, 127/2040 (6,2%) vs 130/2048 (6,3%), OR = 0,96 (95% CI: 0,74;</li> </ul>	<p>Autorzy wykazali podobną skuteczność szczepienia LAIV i IIV w zapobieganiu zachorowaniu na grypę. Szczepionka LAIV nie wykazuje korzyści ponad szczepionkę IIV w kwestii ochrony przed zachorowaniem. Autorzy sugerują, że Uważamy, że</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>konflikt interesów</u>: autorzy nie podali informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: Foundation for Respiratory Virus infections notably Influenza (SRVI)</p>	<p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji, abstrakty międzynarodowych konferencji.</p> <p>Ograniczenia językowe: brak.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana Interwencja</u>: żywa, atenuowana szczepionka przeciw grypie LAIV i szczepionka inaktywowana IIV w odpowiedniej dawce (u dzieci dawka zmniejszona)</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dzieci i dorośli</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: badania z randomizacją, <math>\geq 10</math> osób w grupie</li> <li>• <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Do niniejszego raportu nie włączono żadnego z wyżej wymienionych badań klinicznych ze względu na brak spełnienia kryteriów selekcji do przeglądu.</p>	<p>1,24); nie stwierdzono heterogeniczności między badaniami; na wykresie <i>funnel plot</i> nie wykazano błędu <i>publication bias</i> – LAIV i IIV mają podobny wpływ na wystąpienie reakcji systemowych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• test zahamowania hemaglutynacji (<i>Systemic HI antibody response</i>)</li> </ul> <p>- szczep A-H3N2: dane z 8 badań, N=4115, 904/2052 (44,1%) vs 1717/2063 (83,2%), wszyscy chorzy pOR = 0,17 (95% CI: 0,08; 0,33) na korzyść IIV – istotna heterogeniczność badań <math>\Delta^2 &gt; 0</math>, <math>p &lt; 0,001</math>, tylko chorzy seronegatywni przed szczepieniem pOR = 0,07 (95% CI: 0,04; 0,15) – brak istotnej heterogeniczności badań</p> <p>- szczep A-H1N1: dane z 10 badań, N=4346, 1751/2148 (81,5%) vs 1985/2198 (90,3%), wszyscy chorzy pOR = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,67) – istotna heterogeniczność badań <math>\Delta^2 &gt; 0</math>, <math>p = 0,005</math>, tylko chorzy seronegatywni przed szczepieniem pOR = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,33) – brak istotnej heterogeniczności badań</p> <p>- szczep B: dane z 3 badań, N=86, 9/44 (20,5%) vs 35/42 (83,3%), pOR = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,19) – brak istotnej heterogeniczności badań</p>	<p>atrakcyjną donosową drogę podawania szczepionki można lepiej wykorzystać, opracowując inaktywowaną szczepionkę, która przy użyciu specjalnych systemów dostarczania lub adiuwantów śluzówkowych byłaby w stanie indukować specyficzne IgA na powierzchni śluzówki dróg oddechowych.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź IgA – szczepionka LAIV silniejsza indukcja IgA niż IIV</li> <li>- szczep A-H3N2: N=172, 44/84 (52,4%) vs 21/88 (23,9%), pOR = 5,54 (95% CI: 2,48; 12,36) – brak istotnej heterogeniczności badań</li> <li>- szczep A-H1N1: N= 197, 53/102 (52,0%) vs 24/95 (25,3%), pOR = 4,61 (95% CI: 1,34; 15,85) – brak istotnej heterogeniczności badań</li> <li>- szczep B: N= 56, 6/29 (20,7%) vs 2/27 (7,4%), pOR = 2,46 (95% CI: 0,44; 13,75) – brak istotnej heterogeniczności badań</li> <li>Skuteczność szczepionki (w zakresie częstości występowania potwierdzonej laboratoryjnie grypy), LAIV vs IIV vs PBO % potwierdzonych zachorowań na grypę</li> <li>- szczep A-H3N2: dane z 6 badań, N=4643, 24/2278 (1,1%) vs 17/2365 (0,7%) vs 74/2249 (3,3%), VE: LAIV 68,0%, IIV 78,2%, pOR = 1,50 (95% CI: 0,80; 2,82)</li> <li>- szczep A-H1N1: dane z 6 badań, N=4409, 29/2196 (1,3%) vs 29/2213 (1,3%) vs 107/2246 (4,8%), VE: LAIV 72,3%, IIV 72,5%, pOR = 1,03 (95% CI: 0,58; 1,82)</li> <li>- szczep B: dane z 1 badania, N= 20, 0/10 (0,0%) vs 0/10 (0,0%) vs 04/11</li> </ul>	

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie



Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Mallory 2020a</b></p> <p>ocena skuteczności sezonowego szczepienia QLAIV i TIV przeciw grypie w populacji dzieci w wieku 6 miesięcy do 17 lat w czasie sezonu grypowego 2016/2017</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy podali informacje o potencjalnych źródłach konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: MedImmune/AstraZeneca</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i></li> <li>Dodatkowo kontaktowano się z autorami badań oraz przeglądano abstrakty międzynarodowych konferencji z ostatnich 5 lat.</li> <li>• <u>Oceniana Interwencja</u>: żywa, czterowalentna, atenuowana szczepionka przeciwko grypie (QLAIV) vs szczepionka inaktywowana TIV lub QIV</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dzieci w wieku od ≥6 mies. do 17 lat</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: badania prowadzone w sezonie grypowym 2016/2017 w krajach gdzie dostępna jest szczepionka QLAIV w wystarczających ilościach</li> <li>• <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Do metaanalizy włączono 5 badań, prowadzonych w Kanadzie, Finlandii, Niemczech, UK i USA: <i>Flannery 2019, Helmeke 2017, Baum 2017, Pebody 2017, Skowronski 2017</i> (kontakt z autorem)</p> <p>Poza publikacją <i>Pebody 2017</i>, do niniejszego raportu nie włączono żadnej z wyżej wymienionych badań klinicznych ze względu na brak spełnienia kryteriów selekcji do przeglądu.</p>	<p>(36,4%), VE: LAIV 100,0%, IIV 100,0%, pOR = 1,00 (95% CI: 0,02; 55,27)</p> <p>pOR – <i>pooled</i> OR</p> <p>Skonsolidowana VE przeciwko wszystkim szczepom, QLAIV vs IIV: 69% (95% CI: 46; 82) vs 47% (95% CI: 29; 61)</p> <p>skonsolidowana VE, przeciwko szczepowi A/H3N2, QLAIV vs IIV: 51% (95% CI: 33; 64) vs 46% (95% CI: 33; 56)</p> <p>skonsolidowana VE, przeciwko szczepowi B, QLAIV vs IIV: 73% (95% CI: 27; 94) vs 58% (95% CI: 17; 79)</p> <p>nie wykazano istotnej heterogeniczności danych (<math>p &gt; 0,1</math>) dla wszystkich szczepów, z wyjątkiem szczepu B (<math>p = 0,0573</math>)</p>	<p>W metaanalizie stwierdzono umiarkowaną i porównywalną skuteczność LAIV4 i IIV przeciwko grypie u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat w sezonie 2016/2017. Podczas gdy przedziały ufności dla omawianych badań były szerokie, oszacowane wartości VE były wyższe dla szczepu grypy B niż A/H3N2 zarówno dla szczepionki QLAIV, jak i IIV. Zmniejszoną skuteczność szczepionek przeciwko grypie przeciwko szczepowi A/H3N2 w sezonie 2016-2017 można wyjaśnić podatnością szczepów A/H3N2 na dryf antygenowy i prawdopodobnie adaptacjami jaj nabytymi podczas produkcji szczepionki, chociaż późniejsze dane dotyczące VE przeciw A/H3N2 nie wykazały znaczących różnic w VE. Konieczne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć przyczyny niskiej VE przeciwko A/H3N2. Producenci szczepionek przeciwko grypie kontynuują badania nad metodami optymalizacji ochrony szczepionki przeciw grypie sezonowej, szczególnie przed szczepami wirusa grypy A/H3N2.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
---	--------------------	------------------	----------------------	---------

Przeglądy bez metaanalizy				
<p><b>Caspard 2016a</b></p> <p>ocena skuteczności żywych, atenuowanych szczepionek przeciwko grypie w populacji dzieci zaszczepionych ponownie oraz analiza łącznej skuteczności szczepionki LAIV w drugim sezonie</p> <p><u>konflikt interesów</u>: 4 autorów zgłosiło potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: MedImmune</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przeгляд systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Embase</i></li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: żywa, atenuowana szczepionka przeciwko grypie (LAIV)</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dzieci (≤ 18 r.ż.), które otrzymały szczepienie LAIV lub placebo przez 2 kolejne sezony grypy</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT</li> <li>• <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Do analizy włączono cztery badania RCT: <i>Belshe 2000, Vesikari 2006, Bracco 2009, Tam 2007</i>, które zostały uwzględnione w niniejszym raporcie.</p>	<p><b>Skuteczność</b></p> <p><u>Skuteczność LAIV w zakresie częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy, antygenowo podobne szczepy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LAIV/LAIV vs PBO/PBO: 86,7 (95% CI: 76,8; 92,4)</li> <li>• LAIV/LAIV vs LAIV/PBO: 58,4 (95% CI: 28,3; 75,9)</li> <li>• LAIV/LAIV vs PBO/LAIV: 53,9 (95% CI: 17,4; 74,3)</li> <li>• LAIV/PBO vs PBO/PBO: 56,4 (95% CI: 37,0; 69,8)</li> </ul> <p><u>Skuteczność LAIV w zakresie częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy, wszystkie szczepy wirusa grypy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LAIV/LAIV vs PBO/PBO: 76,6 (95% CI: 66,3; 83,7)</li> <li>• LAIV/LAIV vs LAIV/PBO: 27,6 (95% CI: 0,8; 47,2)</li> </ul>	<p>Autorzy wykazali, że podanie szczepionki LAIV w dwóch kolejnych sezonach grypowych było skuteczniejsze od placebo. Autorzy przeglądu podkreślają, że podawanie szczepionki LAIV w 1 sezonie grypowy pozostawia szcążkową skuteczność w kolejnym sezonie, dlatego zastosowanie kolejnego szczepienia LAIV w sezonie grypowym 2 wiąże się ze znaczną skutecznością interwencji.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAIV/LAIV vs PBO/LAIV: -3,2 (95% CI: -49,1; 28,5)</li> <li>• LAIV/PBO vs PBO/PBO: 40,7 (95% CI: 22,6; 54,6)</li> </ul>	
<p><b>Ray 2017</b></p> <p>ocena efektywności klinicznej czterowalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (QIV) vs trójwalentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (TIV)</p> <p><u>konflikt interesów</u>: 7 autorów badania zgłosiło potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: GalaxoSmithKline Biologicals SA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i></li> <li>• Dodatkowo przeglądano referencje włączonych publikacji.</li> <li>• Ograniczenia językowe: wykluczano prace w języku hiszpańskim</li> <li>• <u>Oceniana Interwencja</u>: czterowalentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (QIV)</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: pacjenci w każdym wieku</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: nie sprecyzowano</li> <li>• <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono 27 badań klinicznych. W tym 4 badania oceniające efektywność szczepionki w populacji pediatrycznej: <i>Eichner 2014, Gerlier 2016, Uhart 2016, Jamotte 2016</i>. Wyżej wymienione publikacje nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie ze względu na brak spełnienia kryteriów selekcji do przeglądu.</p>	<p><b>Skuteczność QIV vs TIV</b></p> <p><u>Liczba hospitalizacji, n/N</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Eichner 2014</i> (0 – 15 lat): bd.</li> <li>• <i>Gerlier 2016</i> (2 – 17 lat): 16 968/2 953 995</li> <li>• <i>Uhart 2016</i> (2 – 17 lat): 348/219 163</li> <li>• <i>Jamotte 2016</i> (5 – 17 lat): 11/11 824</li> </ul> <p><u>Liczba zgonów, n/N</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Eichner 2014</i> (0 – 15 lat): bd.</li> <li>• <i>Gerlier 2016</i> (2 – 17 lat): 1 455/2 953 995</li> <li>• <i>Uhart 2016</i> (2 – 17 lat): 4/219 163</li> <li>• <i>Jamotte 2016</i> (5 – 17 lat): 0/11 824</li> </ul>	<p>Autorzy podkreślają, że czterowalentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie może odpowiadać za zmniejszenie liczby przypadków zachorowań na grypę, hospitalizacji oraz zgonów w porównaniu do TIV.</p>
<p><b>Andersohn 2014</b></p> <p>ocena efektywności klinicznej trójwalentnej, żywej, atenuowanej, donosowej szczepionki przeciwko grypie wśród dzieci do 18 r.ż.</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: AstraZeneca GmbH</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukiwane bazy danych: bd.</li> <li>• Dodatkowo przeglądano referencje włączonych publikacji.</li> <li>• Ograniczenia językowe: angielski, niemiecki</li> <li>• <u>Oceniana Interwencja</u>: TLAIV (szczepionka donosowa)</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono 37 badań, które oceniały efektywność kliniczną LAIV.</p>	<p><b>Dzieci w wieku 6 mies. do 7 lat</b></p> <p><b>Skuteczność:</b></p> <p><u>Skuteczność szczepionki w zakresie częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy; LAIV vs TIV/PBO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80% vs 50%</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p>	<p>Wg autorów przeglądu szczepionka LAIV jest skuteczniejsza niż TIV i placebo w populacji dzieci w wieku od 6 mies. do 7 lat. Ponadto, LAIV była skuteczniejsza niż TIV w populacji dzieci w wieku 7-17 lat (nie odnotowano badań porównujących LAIV vs placebo w tej grupie wiekowej). Ponadto, autorzy zwracają uwagę na skuteczność LAIV wśród populacji</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dzieci w wieku od 6 mies. do 17 lat</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT, meta-analizy badań RCT</li> <li>• <u>Ocena Amstar 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie wykazano różnic w częstości występowania SAEs prowadzących do przerwania leczenia</li> <li>• nie odnotowano śmiertelnych AEs wynikających z zastosowanego szczepienia</li> </ul>	<p>dzieci w wieku 7-17 lat z rozpoznaniem astmy oskrzelowej.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wskazuje na korzystny profil ocenianej interwencji, wśród młodszych dzieci odnotowano zwiększone ryzyko świstów oddechowych.</p>

*	obliczono na podstawie dostępnych danych;
TLAIV	trójwartentna, żywa szczepionka atenuowana przeciwko grypie (z ang. <i>trivalent live attenuated influenza vaccine</i> );
TIV	trójwartentna, inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>trivalent inactivated influenza vaccine</i> );
MSW	klinicznie istotne świsty oddechowe (z ang. <i>medically significant wheezing</i> );
^	pojawiające się w ciągu 15 dni od szczepienia;
AOM	ostre zapalenie ucha środkowego (z ang. <i>Acute Otitis Media</i> );
CCTs	<i>comparative controlled trials</i> ;
LMIC	kraje o niskim i średnim dochodzie (z ang. <i>low and middle income countries</i> );
MICs	kraje o średnich dochodach (z ang. <i>middle income countries</i> );
ILI	<i>Influenza-Like Illness</i> ;
TNCC	<i>test-negative case control study</i> ;
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>severe adverse events</i> ).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 1 marca 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 2231 trafień: 711 w Pubmed, 943 w Embase i 577 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 727 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 1504 pozycji, spośród których 1383 wykluczono na tym etapie – 82 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 74 było doniesieniami konferencyjnymi, a 473 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 452 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 180 oceniało niewłaściwą interwencję, a 117 nieprawidłową populację. W 5 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni komparator.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 121 publikacji, spośród których 66 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 12 przedstawiało badania o nieprawidłowej metodyce, 6 było opracowaniami wtórnymi, w 13 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, w 9 była oceniana nieodpowiednia populacja, a w 1 uwzględniono nieodpowiednio komparator. Dwadzieścia pięć publikacji wykluczono z uwagi na prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nieopisywanych w raporcie. W ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji zidentyfikowano dodatkowo 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do raportu. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV), a zidentyfikowana publikacja przedstawiająca porównanie QLAIV vs placebo/brakiem szczepienia posiada liczne ograniczenia, np. była przeprowadzona tylko w populacji dzieci z Japonii. Dlatego założono, że dane kliniczne uzyskane dla szczepionki TLAIV (trzywalentna żywa atenuowana – Fluenz) można odnieść do szczepionki QLAIV (Fluenz Tetra) – jest to możliwe ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa (różnią się obecnością lub brakiem jednego szczepu typu B) (*ChPL Fluenz Tetra 2020*). W badaniu RCT porównującym szczepionki QLAIV z TLAIV (*Block 2012*) potwierdzono nie gorszą immunogenność w zakresie każdego ze szczepów wirusa, a także podobny profil bezpieczeństwa. W związku z czym ocenę efektywności szczepionki QLAIV wykonano także w oparciu o wyniki badań RCT dla szczepionki TLAIV, dla których dostępne są badania przedstawiające porównanie TLAIV ze szczepionką inaktywowaną trzywalentną (TIV) oraz z placebo/brakiem szczepienia.

Ostatecznie, do raportu włączono 60 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, które można podzielić w następujący sposób:

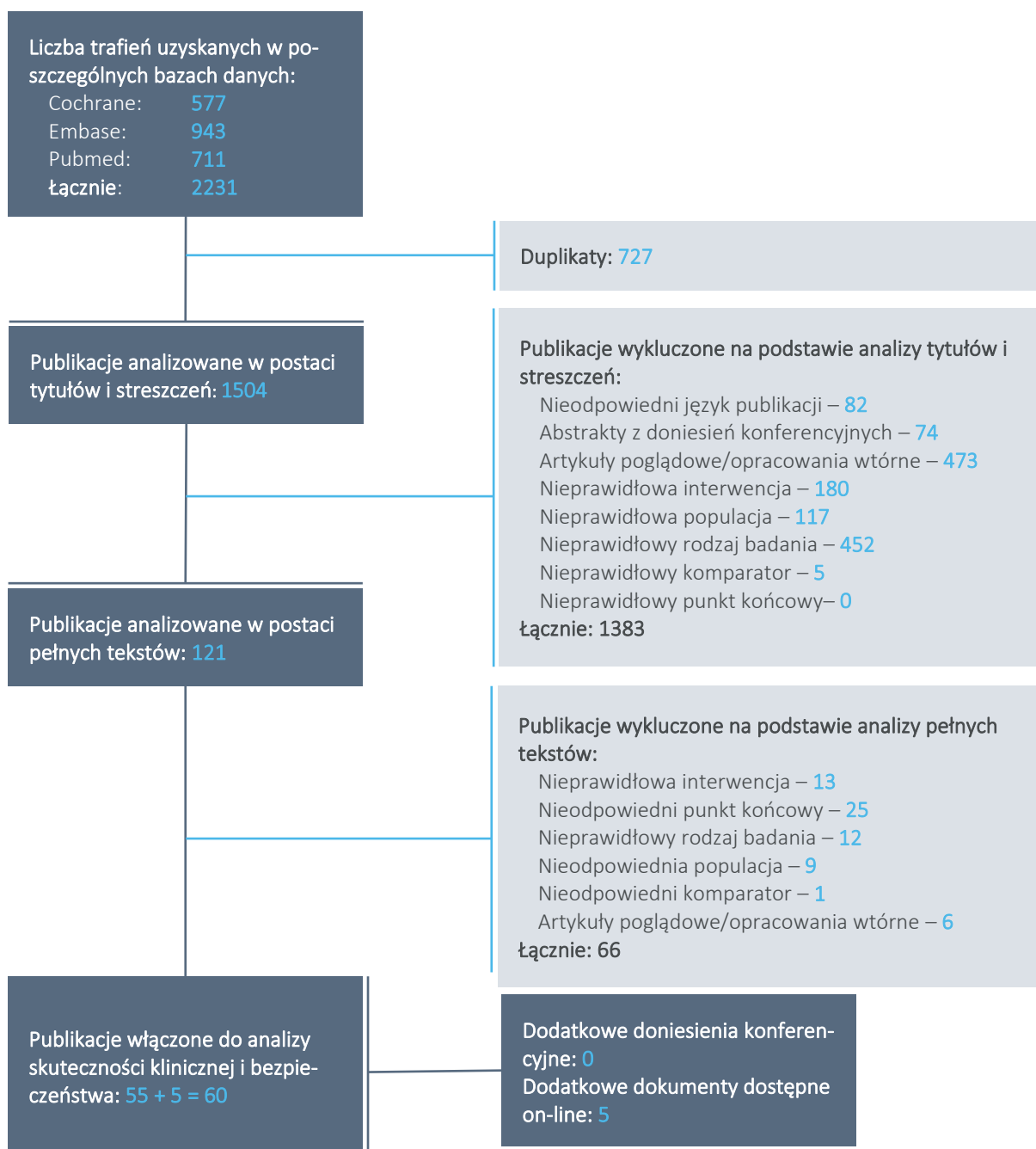
Badania RCT:

- QLAIV vs TLAIV: badanie *Block 2012* i *Mallory 2020*;
- QLAIV vs PBO: badanie *Mallory 2018-1/2* (opisane w publikacji *Mallory 2018*);
- TLAIV vs TIV: badania *Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007*, *Hoft 2011* i *Ilyushina 2015*;
- TLAIV vs PBO: badania *Belshe 1998*, *Bergen 2004*, *Bracco 2009*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*;
- publikacje prezentujące dodatkowe wyniki do badań RCT: *Ambrose 2014*, *Ambrose 2014a*, *Belshe 2000*, *Belshe 2000a*, *Belshe 2008*, *Block 2009*, *Block 2011*, *Heikkinen 2013* i *Piedra 2002*.

Badania bez randomizacji – wyniki dla QLAIV:

- *Baxter 2017*, *Baum 2020*, *Boddington 2019*, *Buchan 2018*, *Caspard 2016*, *Caspard 2018*, *Chung 2019*, *Cross 2020*, *Gaglani 2016*, *Haber 2015*, *Jackson 2017*, *King 2018*, *Mallory 2018-2/2* (opisane w publikacji *Mallory 2018*), *McLean 2017*, *McNaughton 2016*, *Nohynek 2016*, *Ohmit 2016*, *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017*, *Pebody 2017a*, *Pebody 2019*, *Pebody 2020*, *Pebody 2020a*, *Poehling 2018*, *SIVE II* (publikacja *Simpson 2020*), *Stockwell 2017*, *Stockwell 2017a*, *Stuurman 2020* (projekt DRIVE), *Valdin 2017*, *Zimmerman 2016*, a także publikacje *DeMarcus 2016*, *Fowlkes 2015* oraz dokument *PHE 2018* (na podstawie przeglądu piśmiennictwa) oraz dodatkowe publikacje do projektu DRIVE (*DRIVE 2018/2019* i *DRIVE 2019/2020*).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.





## 5 QLAIV vs TLAIV – badania z randomizacją

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania z podwójnym zaślepieniem: *Block 2012* i *Mallory 2020*.

Próba *Block 2012* była badaniem, które porównywało donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z dotychczas stosowaną, trójwalentną formulacją (TLAIV) u dzieci w wieku 2-17 lat. W badaniu oceniano hipotezę nie mniejszej skuteczności (podejście *non-inferiority*) szczepionki QLAIV w porównaniu do zgodnej w zakresie szczepu wirusa B szczepionki TLAIV, w zakresie odpowiedzi immunologicznej na każdy z 4 szczepów. Zdrowe osoby biorące udział w badaniu były randomizowane do 3 grup: szczepionki QLAIV, szczepionki TLAIV zawierającej szczep wirusa B Yamagata (TLAIV Yam) oraz do szczepionki TLAIV zawierającej szczep wirusa B Victoria (TLAIV Vic).

Z kolei w próbie *Mallory 2020* dzieci w wieku od 24 do < 48 miesięcy zostały poddane randomizacji do dwóch rodzajów donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki czterowalentnej przeciw grypie (QLAIV w formułacji z sezonu 2015-2016 [QLAIV<sub>2015-2016</sub>, zawierającej szczepy A/Bolivia/559/2013, A/Switzerland/9715283/2013, B/Phuket/3073/2013 i B/Brisbane/60/2008] lub QLAIV w formułacji z sezonu 2017-2018 [QLAIV<sub>2017-2018</sub>, zawierającej szczepy A/Slovenia/2903/2015, A/New Caledonia/71/2014, B/Phuket/3073/2013 i B/Brisbane/60/2008]) i trójwalentnej formułacji (TLAIV).

Szczegółowe informacje o metodyce włączonych badań podsumowuje tabela poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań *Block 2012* i *Mallory 2020*, QLAIV vs TLAIV.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Block 2012</i> NCT01091246	<i>non-inferiority, superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	różny <sup>^</sup>	tak	1385 vs 464 vs 463 <sup>^^</sup>	według otrzymanej szczepionki	97 (USA)	MedImmune
<i>Mallory 2020</i> NCT03143101	<i>non-inferiority, superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	różny <sup>*</sup>	tak	66 vs 67 vs 67 <sup>**</sup>	według otrzymanej szczepionki	Wieloośrodkowe (USA)	MedImmune

<sup>^</sup> miano przeciwciał oceniano po 1 miesiącu po 1 dawce szczepionki wśród pacjentów 9-17 lat oraz po miesiącu od 2 dawki szczepionki w przypadku dzieci w wieku 2-8 lat; oczekiwane zdarzenia niepożądane oceniano w dniach 0-14 od podania, lecz wyniki przedstawiono dla dni 0-10 w celu możliwości porównania z opublikowanymi danymi, pozostałe zdarzenia oceniano w dniach 0-28 po każdej dawce szczepionki, natomiast poważne AEs oraz przewlekłe schorzenia monitorowano do 180 dni po ostatniej dawce szczepionki; zaznaczono że okres obserwacji był zbliżony w każdej z analizowanych grup i ocenę zakończono 27 grudnia 2010 roku;

<sup>^^</sup> QLAIV vs TLAIV Yam vs TLAIV Vic;

<sup>\*</sup> miano przeciwciał oceniano 28 dni po każdej dawce szczepionki, natomiast w ocenie bezpieczeństwa analizowano oczekiwane AEs w ciągu 14 dni po każdej z dawek szczepienia lub SAEs i AEs ogółem od momentu podania szczepionki do 28 dni po każdej dawce;

\*\* QLAIV<sub>2015-2016</sub> VS QLAIV<sub>2017-2018</sub> VS TLAIV.

W próbie *Block 2012* randomizację komputerową, wykonaną centralnie przy użyciu interaktywnego systemu głosowego i kodów, przeprowadzono w stosunku 3:1:1 do grup QLAIV, TLAIV Yam i TLAIV Vic – zwiększono liczebność ramienia QLAIV głównie dla efektywniejszej oceny bezpieczeństwa szczepionki czterowalentnej. W próbie randomizacja była stratyfikowana względem wieku (2-8 lat vs 9-17 lat), przy czym dodatkowo w podgrupie 2-8 lat uczestników stratyfikowano względem wcześniejszego otrzymania szczepionki przeciwko grypie. W badaniu *Mallory 2020* randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze szczepienie przeciw grypie i wykonano ją w stosunku 1:1:1 do grup QLAIV<sub>2015-2016</sub> VS QLAIV<sub>2017-2018</sub> VS TLAIV.

Autorzy próby *Block 2012* oszacowali, że w badaniu należy uwzględnić 2300 osób: 500 w wieku 8-17 lat otrzymujących 1 dawkę leku oraz 1800 osób w wieku 2-8 lat otrzymujących 2 dawki szczepionki w odstępie jednego miesiąca. Liczba ta pozwalała na wykazanie z > 92% mocą statystyczną immunologicznej nie mniejszej skuteczności QLAIV względem TLAIV oraz do wykrycia z > 98% mocą statystyczną zdarzeń niepożądanych występujących z częstością 0,3%. W obliczeniach szacujących wielkość populacji docelowej założono, że uda się uzyskać dane w 85% przypadków, że GMTR pomiędzy analizowanymi grupami wyniesie  $\leq 1,1$ , oraz że odchylenie standardowe dla logarytmu miana przeciwciał dla danego szczepu wyniesie 1,4. Natomiast w próbie *Mallory 2020* zaplanowano włączenie 200 pacjentów, co miało dać moc statystyczną odpowiednią do wykrycia różnic na poziomie 20-25% w odsetku osób z seroodpowiedzią między QLAIV<sub>2015-2016</sub>, a QLAIV<sub>2017-2018</sub>. Założono, że dla każdej oceny immunogenności dostępne będzie 90% danych. Wskazano, że wielkość każdego z ramion wynosząca 60 dzieci umożliwi oszacowanie 95% CI w granicach 14 punktów procentowych obserwowanego 4-krotnego wzrostu miana przeciwciał.

W badaniu *Block 2012* odpowiedź immunologiczną rozpatrywano w kontekście kilku punktów końcowych, zdefiniowanych w oparciu o wynik pomiaru **średniej geometrycznej miana przeciwciał anty-HA** przed i po szczepieniu (ang. *geometric mean antibody titer* – GMT) oraz **krotności przyrostu średnich geometrycznych** (miana po szczepieniu w odniesieniu do miana przed szczepieniem) – GMFR (ang. *geometric mean fold rise*), a następnie porównanie **stosunku GMT** (*GMT ratio*) TLAIV vs QLAIV w zakresie wartości GMT po szczepieniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz GMFR – wraz z 95% przedziałem ufności, dla każdego z uwzględnianych szczepów wirusa. Oceniano również odsetki **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. W badaniu oceniono również odsetek pacjentów z **seroprotekcją** – wystąpieniem miana przeciwciał  $\geq 32$ . Należy zaznaczyć, że ten punkt końcowy ma nieokreślone znaczenie w przypadku szczepionek żywych, gdzie do rozwoju odporności dochodzi przez odpowiedź komórkową i nieswoistą związaną z błonami śluzowymi, a nie jak w przypadku szczepionek inaktywowanych, przez odpowiedź humoralną (*Block 2012*). Ponadto ocena seroprotekcji jest stosowana u dorosłych, natomiast u dzieci nie ma zastosowania, także w przypadku szczepionek inaktywowanych (*Block 2012*).

Pomiaru poziomu przeciwciał dokonywano przy pomocy testu hamowania hemaglutynacji (HAI, ang. *heamagglutination-inhibition*), określającego poziom przeciwciał przeciwko danym antygenom wirusa grypy w próbce surowicy na podstawie hamowania zdolności cząstek wirusa do hemaglutynacji czerwonych krwinek. Test HAI wykonywano na początku badania (dzień 0, przed podaniem szczepionki) oraz po około miesiącu po 1 dawce szczepionki, z wyjątkiem grupy dzieci w wieku 2-8 lat, którzy nie otrzymywali wcześniej szczepienia przeciwko grypie – wśród tych osób, ocenę wykonywano po miesiącu od podania 2 dawki szczepionki. Miano przeciwciał obliczano jako odwrotność najmniejszego stężenia surowicy dającego całkowite zatrzymanie hemaglutynacji. W przypadku braku hemaglutynacji, miano przeciwciał określano jako  $< 4$ , przy czym w obliczeniach związanych z mianem przyjmowano wartość 2. Pacjentów określano jako seronegatywnych przy wyjściowym mianie przeciwciał  $\leq 4$ , natomiast w przypadku wyniku  $\leq 8$  pacjentów określano jako osoby z podejrzeniem seropozytywności.

Wyniki testu HAI były łączone dla obu szczepionek TLAIV w przypadku oceny miana przeciwciał dla antygenów A/H1N1 oraz A/H3N2. W analizie immunogenności szczepionki wobec danego szczepu B, porównywano szczepionkę QLAIV ze szczepionką TLAIV zawierającą rozpatrywany wariant antygeny B. Nie mniejszą immunogenność (*non-inferiority*) definiowano jako uzyskanie górnej granicy 95% przedziału ufności dla stosunku GMT po szczepieniu w grupie otrzymującej TLAIV do grupy otrzymującej QLAIV  $\leq 1,5$  dla każdego z porównywanych szczepów. W badaniu wyznaczono również wielokrotność wzrostu/spadku miana przeciwciał w stosunku do wartości wyjściowej (GMFR, z ang. *geometric mean fold rises*). Dla wyznaczonych stosunków GMT lub GMFR pomiędzy rozpatrywanymi grupami konstruowano 95% przedział ufności, przy pomocy metody numerycznej z uwzględnieniem wyjściowego statusu immunologicznego (seronegatywność lub jej brak).

Głównym punktem końcowym badania *Mallory 2020* była ocena odsetka dzieci ze specyficzną dla szczepu odpowiedzią serologiczną HAI, którą zdefiniowano podobnie jak w próbie *Block 2012*, czyli 4-krotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych. Oceniano ją w

dniu 28 i 56, czyli 28 dni po każdej dawce. Ponadto w badaniu podano także informacje na temat średniego geometrycznego miana przeciwciał po podaniu szczepionki (GMT) oraz o innych drugorzędowych analiz immunogenności, które nie stanowiły poszukiwanych punktów końcowych w niniejszym raporcie.

W tabeli poniżej podsumowano przepływ pacjentów w ocenianych badaniach, wskazując liczbę uczestników w danym etapie próby.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach *Block 2012* i *Mallory 2020*, QLAIV vs TLAIV.

Próba	Block 2012				Mallory 2020			
	Ogółem	QLAIV	TLAIV Yam	TLAIV Vic	Ogółem	QLAIV <sub>2015-2016</sub>	QLAIV <sub>2017-2018</sub>	TLAIV
<b>Skryning</b>	<b>2479</b>				<b>245</b>			
Wykluczeni z badania na etapie skryningu:								
Niespełnienie kryteriów:	167 (6,7%*)				45 (18,4%*)			
Zamknięcie rekrutacji do badania:	73 (2,9%*)				11 (4,5%*)			
Wycofanie zgody na udział w badaniu:	70 (2,8%*)				0 (0%)			
Wycofanie zgody na udział w badaniu:	23 (0,9%*)				15 (6,1%*)			
Brak włączenia w ramach czasowych badania:	1 (0,0%*)				0 (0%)			
Inne:	0 (0%)				19 (7,8%*)			
<b>Randomizacja</b>	<b>2312</b>	<b>1385</b>	<b>464</b>	<b>463</b>	<b>200</b>	<b>66</b>	<b>67</b>	<b>67</b>
Grupa z 1 dawką	504 (21,8%*)	300 (21,7%*)	103 (22,2%*)	101 (21,8%*)	4 (2%*)	1 (2%*)	1 (1%*)	2 (3%*)
Grupa z 2 dawkami	1808 (78,2%*)	1085 (78,3%*)	361 (77,8%*)	362 (78,2%*)	196 (98%*)	65 (98%*)	66 (99%*)	65 (97%*)
<b>Otrzymanie danej szczepionki</b>	<b>2305 (99,7%*)</b>	<b>1382 (99,8%*)</b>	<b>463 (99,8%*)</b>	<b>460 (99,4%*)</b>	-	-	-	-
Ukończenie badania według protokołu <sup>^</sup>	2248 (97,2%**)	1350 (97,5%*)	448 (96,6%*)	450 (97,2%*)	195 (97,5%*)	63 (95%*)	67 (100%)	65 (97%*)
<b>Przedwczesne zakończenie badania:</b>	<b>64 (2,8%*)</b>	<b>35 (2,5%*)</b>	<b>16 (3,4%*)</b>	<b>13 (2,8%*)</b>	<b>5 (2,5%*)</b>	<b>3 (5%*)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (3%*)</b>
Utrata z obserwacji	41 (1,8%*)	23 (1,7%*)	11 (2,4%*)	7 (1,5%*)	4 (2%*)	2 (3%*)	0 (0%)	2 (3%*)
Wycofanie zgody w wyniku AEs	2 (0,1%*)	1 (0,1%*)	0 (0,0%*)	1 (0,2%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Wycofanie zgody z innego powodu	18 (0,8%*)	9 (0,6%*)	5 (1,1%*)	4 (0,9%*)	1 (0,5%*)	1 (2%*)	0 (0%)	0 (0%)
Inne przyczyny	3 (0,1%*)	2 (0,1%*)	0 (0,0%*)	1 (0,2%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dzieci były obserwowane do momentu ostatniej wizyty przewidzianej protokołem, bez względu na to ile dawek szczepionki otrzymały.

Ogółem, skryningowi do badania *Block 2012* poddano 2479 pacjentów, z czego na tym etapie wykluczono 167 (6,7%). Najczęstszymi przyczynami wykluczenia potencjalnych uczestników było niespełnienie kryteriów skryningu (2,9%) oraz zamknięcie rekrutacji do badania (2,8%). Randomizacji poddano pozostałych 2312 pacjentów: 1385 przydzielono do grupy QLAIV, 464 do grupy TLAIV Yam oraz 463 do grupy TLAIV Vic. Autorzy zaznaczyli, że 21 (0,9%) osób nie spełniło kryteriów włączenia, ale z powodów uznanych za niewpływające na ocenę immunogenności, dlatego nie zostali wykluczeni z analizy. Większość osób z tych grup (ogółem 78,2%) została przydzielona do 2 dawek szczepionki (dzieci w wieku 2-8 lat). Szczepienie otrzymało ostatecznie 2305 pacjentów (99,7%), ale nie przedstawiono szczegółowo przyczyn braku szczepienia u 7 osób. Pacjentów analizowano zgodnie z otrzymanym leczeniem. Autorzy zaznaczyli, że 8 dzieci otrzymało nieprawidłową szczepionkę w ramach pierwszego podania – uwzględniono ich w analizie również zgodnie z otrzymanym leczeniem.

Badanie *Block 2012* ukończyło 97% uwzględnionych pacjentów. Zaznaczono, że w grupie dzieci, gdzie planowano podać 2 dawki szczepionki, drugiej dawki nie otrzymało 40 (3,7%) dzieci z grupy QLAIV oraz 23 (3,2%) dzieci przydzielonych do szczepionek TLAIV – głównie z powodu braku możliwości zaszczepienia w planowanym przedziale czasowym. Utrata pacjentów z obserwacji była obserwowana rzadko i dotyczyła 1,5% do 2,4% osób w zależności od analizowanej szczepionki. Dwoje dzieci (po jednym w grupach QLAIV oraz TLAIV) zostało wycofanych z badania przez rodziców z uwagi na zdarzenia niepożądane – wymioty z zawrotami głowy oraz zakażeniem układu pokarmowego – oba zdarzenia zostały uznane przez prowadzących badanie za niezwiązane ze szczepieniem.

W badaniu *Mallory 2020* w ramach skryningu oceniono 245 osób, z czego 45 dzieci (18,4%) nie zostało poddanych randomizacji, głównie z uwagi na wycofanie zgody (6,1%). Randomizacji do grup QLAIV<sub>2015-2016</sub> vs QLAIV<sub>2017-2018</sub> vs TLAIV przydzielono odpowiednio 66, 67 i 67 pacjentów, z czego większość otrzymała drugą dawkę – 196 dzieci (98%). Przedwczesne zakończenie badania stwierdzono ogółem u 5 pacjentów – 4 (2%) zostało utraconych z obserwacji, a 1 (0,5%) dziecko przestało brać udział w badaniu decyzją prawnych opiekunów. Całe badanie ukończyło zatem 97,5% dzieci poddanych randomizacji.

Oba badania charakteryzowały się bardzo dobrą oceną jakości w skali Jadad, uzyskując maksymalną ocenę (5 punktów). Dodatkowo, przeprowadzono ocenę ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w odniesieniu do rozpatrywanych punktów końcowych – oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa. Ocenę wykonano przy pomocy narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* i szczegółową ocenę podsumowano tabelarycznie w załączniku do niniejszej analizy, natomiast podsumowanie oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

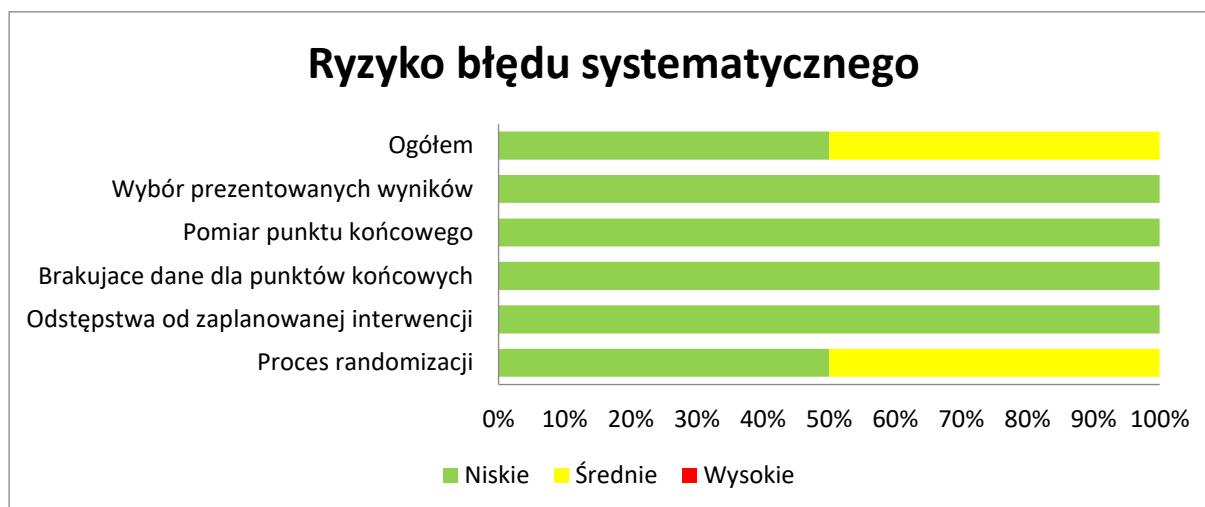
Tabela 10. Wyniki analizy ROB2 dla punktów końcowych badań *Block 2012* i *Mallory 2020*, QLAIV vs TLAIV.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b>Block 2012</b>						
Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Mallory 2020</b>						
Ocena immunogenności	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie

Obie analizowane próby zostały opisane jako badania kliniczne z randomizacją – w badaniu *Block 2012* pacjentów przydzielono losowo do trzech grup szczepienia (QLAIV oraz dwa warianty szczepionki TLAIV zawierające dwa różne szczepy B, Yamagata oraz Victoria) w stosunku 3:1:1, natomiast w próbie *Mallory 2020* osoby przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do grup QLAIV<sub>2015-2016</sub>, QLAIV<sub>2017-2018</sub> i TLAIV. W pierwszej próbie zaznaczono, że randomizacja była prowadzona centralnie, przy użyciu komputerowego systemu i przydział pacjentów do danej grupy został utajniony, a w drugiej nie podano takich informacji – dlatego też dla badania *Block 2012* stwierdzono niskie ryzyko błędu wynikające z procedury randomizacji oraz sposobu jej utajenia, natomiast dla badania *Mallory 2020* uznano go za średnie. W obu próbach zastosowano podwójne zaślepienie, ale tylko w badaniu *Block 2012* podano szczegółowo, że dotyczyło ono pacjentów biorących udział w badaniu, badaczy oraz pracowników po stronie sponsora, a zaślepienie utrzymywano przez identyczny wygląd stosowanych szczepionek. Głównym punktem końcowym analizowanych badań była ocena miana przeciwciał, więc ryzyko wynikające ze sposobu zaślepienia zarówno personelu, jak i oceny wyników uznano za niskie. Podobnie, ryzyko wynikające z niekompletności wyników uznano za niskie – w badaniach oceniono stosunkowo liczną grupę pacjentów i utrata z obserwacji była bardzo rzadka i nie przekroczyła 2,5%. Najważniejsze punkty końcowe związane z oceną immunogenności, standardowo rozpatrywane w badaniach dotyczących szczepionek, zostały we włączonych próbach przedstawione, więc ryzyko wynikające z selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie. Nie stwierdzono również żadnych innych dodatkowych czynników, które mogłyby stanowić źródło błędu systematycznego w ocenianej próbie.

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *Block 2012* i *Mallory 2020*, QLAIV vs TLAIV.



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *Block 2012* nie przedstawiono szczegółowych kryteriów włączenia do badania – autorzy publikacji podali jedynie, że włączano dzieci w wieku 2-17 lat. Nieco szerzej opisano czynniki kwalifikujące pacjentów do udziału w próbie *Mallory 2020*. Uwzględniano w nim młodsze dzieci niż w badaniu *Block 2012*, gdyż w wieku od 24 do < 48 miesięcy. Dzieci te musiały być zdrowe w ocenie historii medycznej oraz badań fizykalnych, ale zaznaczono, że u pacjentów mogły występować ustabilizowane choroby przewlekłe, które nie wymagały hospitalizacji w poprzednich latach. Ostatnim kryterium włączenia było również posiadanie przedstawiciela prawnego, z którym można było skontaktować się telefonicznie przez cały czas trwania badania oraz, który rozumiał i przestrzegał zaleceń protokołu próby.

W obu analizowanych badaniach podano szczegółowe informacje na temat kryteriów dyskwalifikujących pacjentów z udziału w tych próbach. Pierwsza grupa z nich dotyczyła chorób współistniejących, wśród których zarówno w próbie *Block 2012*, jak i *Mallory 2020* wymieniono: choroby niedoboru odporności (w drugiej próbie wymieniono tu także każdy znany stan immunosupresyjny), aktywne schorzenia, w tym gorączka (w drugiej próbie określono, że musiała być ona wyższa niż 38,0 °C w momencie randomizacji), a także astma i nawracające świsty oddechowce. Ponadto w badaniu *Mallory 2020* u chorych nie mogły występować: choroby lub reakcje alergiczne, które mogą ulec zaostrzeniu przez którykolwiek



składnik szczepionki, zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie i rozpoznana lub podejrzewana encefalomiopatia mitochondrialna.

Z kolei biorąc pod uwagę wcześniejsze leczenie, w obu próbach chorzy nie mogli otrzymywać: leków przeciwwirusowych, innych szczepionek czy też leków eksperymentalnych z aktywnością względem wirusa grypy (w próbie *Block 2012* w okresie miesiąca przed badaniem, a w badaniu *Mallory 2020* odpowiednio w okresie odpowiednio 48 godzin przed pierwszą dawką szczepionki aż do końca okresu obserwacji, w ciągu 90 dni przed pierwszą dawką szczepionki lub planowanie jej otrzymania w ciągu 28 dni od ostatniej dawki szczepienia oraz w ciągu 28 dni przed randomizacją aż do końca okresu obserwacji) oraz leków zawierających salicylan w okresie około miesiąca przed badaniem (w próbie *Mallory 2020* chorzy w tym zakresie czasowym nie mogli również otrzymywać leków zawierających aspirynę). Chorzy z obu prób nie mogli także otrzymywać immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w okresie 90 dni poprzedzających badanie (a w badaniu *Mallory 2020* nie mogli ich także otrzymać podczas trwania okresu obserwacji). Dodatkowo w próbie *Mallory 2020* kolejnymi kryteriami wykluczenia związanymi z przyjmowanym leczeniem były: jakiegokolwiek leczenie w ciągu 15 dni przed randomizacją lub planowane leczenie w okresie 28 dni po ostatniej dawce szczepionki, z wyjątkiem leków stosowanych przewlekłe, które były dobrze tolerowane i nie zostały rozpoczęte bądź nie miały zmienionej dawki w ciągu 90 dni przed randomizacją, aktualne lub planowane przyjmowanie leków immunosupresyjnych bez 28-dniowego okresu wmywania przed szczepieniem oraz podanie leków donosowych w ciągu 10 dni przed randomizacją bądź ich planowane przyjęcie do 10 dni po podaniu każdej z dawek szczepionki. W próbie *Block 2012* z udziału w badaniu wykluczała także ciąża lub karmienie piersią.

Podsumowanie kryteriów włączenia oraz wykluczenia w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach *Block 2012* i *Mallory 2020*, QLAIV vs TLAIV.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Block 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 2-17 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niedobory odporności</li> <li>przewlekłe schorzenia skutkujące hospitalizacją w okresie roku poprzedzającego badanie</li> <li>zmiana przyjmowanych leków lub otrzymanie preparatów immunoglobulin lub krwiopochodnych w okresie 90 dni poprzedzających badanie</li> <li>otrzymanie szczepionek, leków eksperymentalnych, leków przeciwwirusowych z aktywnością względem wirusa grypy oraz salicylanów w poprzednim miesiącu</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p data-bbox="272 1160 405 1189"><i>Mallory 2020</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 24 do &lt; 48 miesięcy</li> <li>• dzieci zdrowe w ocenie historii medycznej oraz badań fizykalnych (u pacjentów mogły występować ustabilizowane choroby przewlekłe, które nie wymagały hospitalizacji w poprzednich latach)</li> <li>• posiadanie przedstawiciela prawnego, z którym można było skontaktować się telefonicznie przez cały czas trwania badania oraz, który rozumiał i przestrzegał zaleceń protokołu próby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąża lub karmienie piersią</li> <li>• aktywne ostre schorzenia, w tym gorączka</li> <li>• dzieci z astmą w wywiadzie oraz dzieci &lt; 5 roku życia z nawracającymi świstami oddechowymi</li> <li>• historia chorób lub reakcji alergicznych, które mogą ulec zaostrzeniu przez którykolwiek składnik szczepionki</li> <li>• ostra choroba lub objawy istotnego klinicznie zakażenia (w tym gorączka <math>\geq 38,0</math> °C w momencie randomizacji)</li> <li>• astma lub nawracający świszczący oddech w wywiadzie</li> <li>• każdy znany stan immunosupresyjny lub choroba niedoboru odporności (dopuszczano miejscowe kortykosteroidy w niepowikłanym zapaleniu skóry stosowane w trakcie badania zgodnie z oceną badacza; miejscowe inhibitory kalcyneuryny mogą być stosowane zgodnie z ulotką dołączoną do opakowania zarówno na początku, jak i podczas trwania badania)</li> <li>• zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie</li> <li>• rozpoznana lub podejrzewana encefalomiopatia mitochondrialna</li> <li>• jakiegokolwiek leczenie w ciągu 15 dni przed randomizacją lub planowane leczenie w okresie 28 dni po ostatniej dawce szczepionki, z wyjątkiem leków stosowanych przewlekłe, które były dobrze tolerowane i nie zostały rozpoczęte bądź nie miały zmienionej dawki w ciągu 90 dni przed randomizacją</li> <li>• aktualne lub planowane przyjmowanie leków immunosupresyjnych bez 28-dniowego okresu wymywania przed szczepieniem</li> <li>• stosowanie leków zawierających aspirynę lub salicylan w ciągu 28 dni przed randomizacją lub ich planowane przyjęcie w ciągu 28 dni po szczepieniu</li> <li>• stosowanie leków przeciwwirusowych działających przeciwko wirusowi grypy w ciągu 48 godzin przed pierwszą dawką szczepionki lub przewidywane użycie takich leków do końca okresu obserwacji w badaniu</li> <li>• otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie, które nie była analizowana w badaniu w ciągu 90 dni przed pierwszą dawką lub planowanie otrzymania takiej szczepionki w ciągu 28 dni od ostatniej dawki szczepienia</li> <li>• otrzymanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 90 dni przed randomizacją do badania lub planowanie ich otrzymania podczas udziału w próbie</li> <li>• podanie leków donosowych w ciągu 10 dni przed randomizacją bądź ich planowane przyjęcie do 10 dni po podaniu każdej z dawek szczepionki</li> <li>• otrzymanie jakiegokolwiek leku w fazie badań w ciągu 28 dni przed randomizacją aż do końca okresu trwania badania</li> </ul>

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Block 2012* randomizacji poddano 2312 osób, z czego do grupy QLAIV przypisano 1385 osób, a do grupy TLAIV łącznie 927 osób. Mniej liczna była próba *Mallory 2020*, w której randomizacji poddano 200 osób, z czego do grupy QLAIV przypisano łącznie 133 pacjentów, a do grupy TLAIV 67 osób. W obu analizowanych próbach autorzy publikacji zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami. Zebrano je w tabeli poniżej (w badaniu *Block 2012* dane z grup otrzymujących dwa różne warianty szczepionki TLAIV zostały połączone w publikacji).

Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badań *Block 2012* i *Mallory 2020*, QLAIV vs TLAIV.

Charakterystyka pacjenta	Block 2012				Mallory 2020			
	Wszyscy pacjenci		Dzieci 2-8 lat		Wszyscy pacjenci			łącznie
	QLAIV	TLAIV <sup>^</sup>	QLAIV	TLAIV <sup>^</sup>	QLAIV <sup>2015-2016</sup>	QLAIV <sup>2017-2018</sup>	TLAIV	
N	1385	927	1085	723	66	67	67	200
Średni wiek (SD; mediana) [lata w próbie <i>Block 2012</i> i mies. w badaniu <i>Mallory 2020</i> ]	6,7 (3,8; bd.)	6,8 (3,8; bd.)	5,0 (2,0; bd.)	5,1 (2,0; bd.)	35,0 (6,8; 34,9)	34,9 (6,8; 35,3)	36,0 (6,4; 36,0)	35,3 (6,7; 35,3)
Płeć męska, n (%)	678 (49,0%)	458 (49,4%)	540 (49,8%)	358 (49,5%)	34 (51,5%)	32 (47,8%)	40 (59,7%)	106 (53,0%)
Pochodzenie etniczne latyno- skie <sup>^^</sup> , n (%)	303 (21,9%)	201 (21,7%)	249 (22,9%)	164 (22,7%)	9 (13,6%)	14 (20,9%)	11 (16,4%)	34 (17,0%)
Rasa biała, n (%)	971 (70,1%)	669 (72,2%)	731 (67,4%)	507 (70,1%)	55 (83,3%)	49 (73,1%)	52 (77,6%)	156 (78,0%)
Rasa czarna <sup>^^^</sup> , n (%)	250 (18,1%)	166 (17,9%)	223 (20,6%)	137 (18,9%)	9 (13,6%)	13 (19,4%)	9 (13,4%)	31 (15,5%)
Rasa azjatycka, n (%)	10 (0,7%)	4 (0,4%)	6 (0,6%)	2 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,5%)	1 (0,5%)
Indianie/mieszkańcy Alaski, n (%)	7 (0,5%)	5 (0,5%)	5 (0,5%)	5 (0,7%)	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)
Mieszkańcy wysp pacyficznych, n (%)	2 (0,1%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (1,5%)	2 (3,0%)	3 (1,5%)

Charakterystyka pacjenta	Block 2012				Mallory 2020			Łącznie
	Wszyscy pacjenci		Dzieci 2-8 lat		QLAIV <sub>2015-2016</sub>	Wszyscy pacjenci		
	QLAIV	TLAIV <sup>^</sup>	QLAIV	TLAIV <sup>^</sup>		QLAIV <sub>2017-2018</sub>	TLAIV	
Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	145 (10,5%)	81 (8,7%)	120 (11,1%)	71 (9,8%)	1 (1,5%)*	4 (6,0%)*	3 (4,5%)*	8 (4%)*
Wcześniej stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)	bd.	bd.	773 (71,2%)	517 (71,5%)	37 (56,1%)	38 (56,7%)	38 (56,7%)	113 (56,5%)

<sup>^</sup> dane połączonych ramion dla obu wariantów szczepionki trójwalentnej;

<sup>^^</sup> w badaniu *Mallory 2020* zdefiniowane jako „Hispanic or latino”;

<sup>^^^</sup> w badaniu *Mallory 2020* zdefiniowane jako „Black or African American”.

W badaniu *Block 2012* włączono dzieci starsze, których średni wiek w grupie QLAIV wynosił 6,7, a w grupie TLAIV 6,8 lat. Młodsze dzieci uwzględniono w próbie *Mallory 2020* – średni wiek dla całej populacji badania wyniósł 35,3 miesiąca. Stosunek płci był zbliżony w próbie *Block 2012*, natomiast w badaniu *Mallory 2020* odsetek mężczyzn wynosił ogółem 53%. Większość osób była rasy białej – 71% w badaniu *Block 2012* i 78% w próbie *Mallory 2020*. Pochodzenie etniczne latynoskie stwierdzono u 22% osób z badaniem *Block 2012* i 17% z próby *Mallory 2020*. Osoby, które wcześniej stosowały sezonowe szczepienia przeciw grypie stanowiły 71,3% dzieci w wieku 2-8 lat z badania *Block 2012* i 56,5% populacji próby *Mallory 2020*.

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

W obu analizowanych próbach interwencją stanowiło podanie żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie, czterowalentnej (QLAIV) lub trójwalentnej (TLAIV) zawierającej dany szczep B wirusa. Wszystkie stosowane szczepionki zawierały  $10^{7,0\pm 0,5}$  jednostek danego szczepu wirusa, dostarczanych do organizmu osoby szczepionej przez aplikację 0,1 ml aerozolu do każdego nozdrza.

W badaniu *Block 2012* szczepionka czterowalentna zawierała następujące szczepy wirusa grypy:

- A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007;
- A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007;
- B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004;

- B/Yamagata – B/Florida/4/2006.

Szczepionki trójwalentne w tym badaniu zawierały te same szczepy wirusa A oraz jedną z linii dla wariantu B (TLAIV Vic oraz TLAIV Yam).

W badaniu *Mallory 2020* zastosowano dwa rodzaje QLAIV, aby porównać nową formułację tej szczepionki z sezonu 2017-2018 (QLAIV<sub>2017-2018</sub>) z wcześniejszą formułacją z sezonu 2015-2016 (QLAIV<sub>2015-2016</sub>), która charakteryzowała się zmniejszoną efektywnością. Zawierały one następujące szczepy wirusa:

- A/H1N1 – A/Bolivia/559/2013 (QLAIV<sub>2015-2016</sub>) lub A/H1N1 – A/Slovenia/2903/2015 (QLAIV<sub>2017-2018</sub>);
- A/H3N2 – A/Switzerland/9715283/2013 (QLAIV<sub>2015-2016</sub>) lub A/H3N2 – A/New Caledonia/71/2014 (QLAIV<sub>2017-2018</sub>);
- B/Yamagata – B/Phuket/3073/2013;
- B/Victoria – B/Brisbane/60/2008.

W szczepionce TLAIV znajdowały się te same szczepy wirusa grypy co w QLAIV<sub>2015-2016</sub>, ale bez B/Victoria – B/Brisbane/60/2008.

W badaniu *Block 2012* zaznaczono, że stosowane szczepionki w badaniu miały identyczny wygląd. Podsumowanie interwencji stosowanych w analizowanych próbach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach *Block 2012* i *Mallory 2020*, QLAIV vs TLAIV.

Badanie	QLAIV	TLAIV Yam	TLAIV Vic
<i>Block 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007</li> <li>• A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007</li> <li>• B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004</li> <li>• B/Yamagata – B/Florida/4/2006</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007</li> <li>• A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007</li> <li>• B/Yamagata – B/Florida/4/2006</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007</li> <li>• A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007</li> <li>• B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionka podawana w postaci aerozolu do każdego z nozdrzy w objętości 0,1 ml</li> <li>• każda szczepionka zawierała 10<sup>7,0±0,5</sup> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>• dzieci w wieku 2-8 lat otrzymywały 2 dawki szczepionki w odstępie miesiąca, pozostali (9-17 lat) 1 dawkę</li> </ul>		
<i>Mallory 2020</i>	<b>QLAIV<sub>2015-2016</sub></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/H1N1 – A/Bolivia/559/2013</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A/H1N1 – A/Bolivia/559/2013</li> </ul>	-

Badanie	QLAIV	TLAIV Yam	TLAIV Vic
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A/H3N2 – A/Switzerland/9715283/2013</li> <li>• B/Yamagata – B/Phuket/3073/2013</li> <li>• B/Victoria – B/Brisbane/60/2008</li> </ul> lub <b>QLAIV<sub>2017-2018</sub></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/H1N1 – A/Slovenia/2903/2015</li> <li>• A/H3N2 – A/New Caledonia/71/2014</li> <li>• B/Yamagata – B/Phuket/3073/2013</li> <li>• B/Victoria – B/Brisbane/60/2008</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A/H3N2 – A/Switzerland/9715283/2013</li> <li>• B/Yamagata – B/Phuket/3073/2013</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• każde dziecko otrzymywało pojedynczą 0,2 ml (0,1 do nozdrza) dawkę w dniu 1, a następnie drugą dawkę w dniu 28</li> <li>• każda szczepionka zawierała <math>10^{7,0\pm 0,5}</math> jednostek danego szczepu wirusa</li> </ul>

## 5.4 Immunogenność

### 5.4.1 Ocena średniego miana przeciwciał

W badaniu *Block 2012* rozpatrywano dwa parametry związane z oceną średniego miana przeciwciał – wartość średniej geometrycznej miana przeciwciał po podaniu szczepionki (GMT) oraz wielokrotność wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowej (GMFR). W przypadku obu tych parametrów, liczone stosunek ich wartości w grupie otrzymującej szczepionkę TLAIV do grupy QLAIV i wyniki takiego porównania zamieszczono w tabeli poniżej, dla pomiaru przeciwciał przeciw antygenom każdego ze szczepów uwzględnianych w analizie. Wyniki przedstawiono dla wszystkich ocenianych pacjentów, co było podstawową oceną w badaniu, natomiast dodatkowo autorzy przedstawili wyniki w podgrupie uczestników, którzy wyjściowo byli seronegatywni. Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie (ocena *superiority*). Wyniki odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji.

Tabela 14. Wyniki oceny zmian miana przeciwciał, badanie *Block 2012*, TLAIV vs QLAIV.

Populacja*	A/H1N1	A/H3N2	B/Yamagata	B/Victoria
<b>Stosunek GMT, TLAIV vs QLAIV</b>				
Wszyscy pacjenci	1,07 (0,98; 1,16)	1,04 (0,94; 1,14)	<b>1,21 (1,07; 1,37)</b>	1,05 (0,93; 1,18)

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

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

Głównym punktem końcowym w badaniu *Block 2012* była ocena stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TLAIV do średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu QLAIV. W przypadku tego punktu końcowego, wspomniany stosunek zbliżony był do wartości 1 dla każdego z rozpatrywanych antygenów wirusa i w każdym przypadku górna granica 95% przedziału ufności była niższa niż 1,5, dlatego w badaniu wykazano założony efekt – szczepionka czterowalentna była nie mniej immunogenna niż szczepionka trójwalentna. Podobne wyniki odnotowano, gdy rozpatrywano GMFR jako miarę efektywności szczepienia – również w tym przypadku żaden z przedziałów ufności nie przekroczył górnej granicy 1,5. Wyniki w podgrupie osób wyjściowo seronegatywnych były zbliżone, choć jak zaznaczają autorzy, przedziały ufności dla tej podgrupy były szersze z uwagi na małą liczebność tej podgrupy, a badanie nie zostało zaprojektowane by wykazać zakładany efekt w tej podgrupie.

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

Z kolei w badaniu *Mallory 2020* przedstawiono tylko informację o wartości średniej geometrycznej miana przeciwciał wyjściowo oraz po podaniu 1 i 2 dawki szczepionki (GMT) dla szczepu A/H1N1. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki oceny GMT dla szczepu A/H1N1, badanie *Mallory 2020*, QLAIV vs TLAIV.

Punkt czasowy/GMT dla szczepu A/H1N1	QLAIV <sub>2015-2016</sub>	QLAIV <sub>2017-2018</sub>	TLAIV
Wyjściowo	11,42 (95% CI: 8,31; 15,70), N = 65	16,89 (95% CI: 11,31; 25,23), N = 67	18,08 (95% CI: 12,69; 25,76), N = 66
Po 28 dniach	14,04 (95% CI: 9,85; 20,02), N = 56	32,34 (95% CI: 21,68; 48,24), N = 64	23,99 (95% CI: 16,95; 33,94), N = 60
Po 56 dniach	14,52 (95% CI: 10,30; 20,47), N = 56	49,94 (95% CI: 35,30; 70,65), N = 62	34,09 (95% CI: 24,00; 48,42), N = 59

Średnie geometryczne miano przeciwciał po otrzymaniu dwóch dawek szczepionki w ocenie szczepu A/H1N1 było największe u pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę QLAIV<sub>2017-2018</sub>, niższe dla dzieci stosujących TLAIV, a najniższe u pacjentów, którzy dostali szczepionkę QLAIV<sub>2015-2016</sub>, odpowiednio 49,94 (95% CI: 35,30; 70,65) vs 34,09 (95% CI: 24,00; 48,42) vs 14,52 (95% CI: 10,30; 20,47).

#### 5.4.2 Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi

W poniższej tabeli zamieszczono informację o odsetku pacjentów otrzymujących daną szczepionkę, u których nastąpiła serokonwersja lub seroodpowiedź (obie definiowano jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał w stosunku do wartości wyjściowej, odpowiednio u osób wyjściowo seronegatywnych i bez seronegatywności). Dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji.

Tabela 16. Ocena serokonwersji/seroodpowiedzi, badanie *Block 2012*, QLAIV vs TLAIV.

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

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



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

Wśród osób wyjściowo seronegatywnych uzyskane wyniki były analogiczne i prowadziły do tego samego wniosku, choć ogółem można stwierdzić, że odsetek serokonwersji u osób wyjściowo seronegatywnych był wyższy niż ten obserwowany w całej ocenianej grupie.

Autorzy zaznaczyli, że jedyny istotny statystycznie wynik dla porównania odsetka serokonwersji odnotowano wśród pacjentów z wyjściowo podejrzaną seropozytywnością, dla oceny przeciwciał przeciwko antygenowi H1N1: 17,6% vs 12,7%, TLAIV vs QLAIV: różnica odsetków wyniosła -4,9 (95% CI: -9,7; -0,4).

W badaniu *Mallory 2020* przedstawiono natomiast informacje o seroodpowiedzi zarówno po 1, jak i 2 dawce szczepienia (dla szczepów A/H1N1 i A/H3N2 szczepionek QLAIV<sub>2015-2016</sub> i QLAIV<sub>2017-2018</sub> zaprezentowano także dane na temat serokonwersji po 2 dawkach u dzieci wyjściowo seronegatywnych). Informacje zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki oceny seroodpowiedzi/serokonwersji, badanie *Mallory 2020*, TLAIV vs QLAIV.

Punkt czasowy/seroodpowiedź (%)	Szczep	QLAIV <sub>2015-2016</sub>	QLAIV <sub>2017-2018</sub>	TLAIV
Po 28 dniach (1 dawka)	A/H1N1	5,4 (95% CI: 1,1; 14,9), N = 56	23,4 (95% CI: 13,8; 35,7)*, N = 64	10,0 (95% CI: 3,8; 20,5), N = 60
	A/H3N2	64,3 (95% CI: 50,4; 76,6), N = 56	31,3 (95% CI: 20,2; 44,1), N = 64	51,7 (95% CI: 38,4; 64,8), N = 60

Punkt czasowy/seroodpowiedź (%)	Szczep	QLAIV <sub>2015-2016</sub>	QLAIV <sub>2017-2018</sub>	TLAIV	
Po 56 dniach (2 dawka)	B/Victoria	14,3 (95% CI: 6,4; 26,2), N = 56	35,9 (95% CI: 24,3; 48,9), N = 64	-	
	B/Yamagata	42,9 (95% CI: 29,7; 56,8), N = 56	57,8 (95% CI: 44,8; 70,1), N = 64	50,0 (95% CI: 36,8; 63,2), N = 60	
	A/H1N1	seroodpowiedź	12,5 (95% CI: 5,2; 24,1), N = 56	45,2 (95% CI: 32,5; 58,3)*, N = 62	23,7 (95% CI: 13,6; 36,6), N = 59
		serokonwersja	18%	75%	bd.
	A/H3N2	seroodpowiedź	66,1 (95% CI: 52,2; 78,2), N = 56	40,3 (95% CI: 28,1; 53,6), N = 62	54,2 (95% CI: 40,8; 67,3), N = 59
		serokonwersja	100%	91%	bd.
	B/Victoria	25,0 (95% CI: 14,4; 38,4), N = 56	40,3 (95% CI: 28,1; 53,6), N = 62	-	
	B/Yamagata	53,6 (95% CI: 39,7; 67,0), N = 56	54,8 (95% CI: 41,7; 67,5), N = 62	50,0 (95% CI: 36,8; 63,2), N = 60	

\* wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości seroodpowiedzi między QLAIV<sub>Slovenia</sub>, a QLAIV<sub>Bolivia</sub> (p = 0,006 dla 1 dawki i < 0,001 dla 2 dawki).

Na podstawie danych z powyższej tabeli można stwierdzić, że odsetek seroodpowiedzi po drugiej dawce względem szczepu A/H1N1 był najwyższy dla szczepionki QLAIV<sub>2017-2018</sub> (45,2%), niższy dla TLAIV (23,7%), a najniższy dla QLAIV<sub>2015-2016</sub> (12,5%) – różnice między dwoma rodzajami QLAIV były istotne statystycznie. Podobne zależności obserwowano po 1 dawce szczepionki. Taki sam trend odnotowano dla obu rodzaju szczepionek QLAIV pod względem analizy antygeny B/Victoria (odpowiednio 35,9% vs 14,3% po 1 dawce i 40,3% vs 25,0% po obu dawkach). W przypadku szczepu A/H3N2 po 1 dawce szczepienia najwyższe wartości seroodpowiedzi odnotowano dla szczepionki QLAIV<sub>2015-2016</sub>, niższe dla TLAIV, a najniższe dla QLAIV<sub>2017-2018</sub>, odpowiednio 64,3% vs 51,7% vs 31,3%; podobnie było po obu dawkach: 66,1% vs 54,2% vs 40,3%. Po dwóch dawkach szczepionki odsetek seroodpowiedzi względem szczepu B/Yamagata był podobny między szczepionkami i mieścił się w zakresie 50,0-54,8%.

Wśród osób wyjściowo seronegatywnych uzyskane wyniki dla szczepu A/H1N1 i A/H3N2 po 2 dawkach otrzymanego szczepienia były analogiczne i prowadziły do tego samego wniosku, choć ogółem można stwierdzić, że odsetek serokonwersji u osób wyjściowo seronegatywnych był wyższy niż odsetek seroodpowiedzi obserwowany w całej ocenianej grupie.

### 5.4.3 Odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał $\geq 32$ (seroprotekcja)

Autorzy podali, że odsetki osób uzyskujących miano przeciwciał  $\geq 32$  był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne istotne różnice odnotowano dla miana przeciwciał przeciwko antygenowi B Yamagata – odsetek osób z mianem przynajmniej 32 był niższy wśród pacjentów szczepionych QLAIV w porównaniu do tych szczepionych TLAIV, 76% vs 82%, różnica -6% (95% CI: -9,2; -0,6). Pomimo istotności, różnica była stosunkowo niewielka, a większość pacjentów otrzymujących QLAIV uzyskiwała miano  $\geq 32$ . Jak zaznaczają autorzy, nie jest jasne czy opisywany punkt końcowy (seroprotekcja) jest równie istotny w przypadku szczepionek LAIV, co szczepionek IIV, z uwagi na fakt, że odpowiedź immunologiczna w przypadku szczepionek LAIV jest wywoływana zarówno w mechanizmie humoralnym, jak również komórkowym, w zakresie błony śluzowej.

## 5.5 Bezpieczeństwo

Ponieważ w badaniu *Block 2012* analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich dzieci i młodzieży analizowanych w próbie (2-17 lat) oraz dodatkowo dla dzieci w wieku 2-8 lat, a w próbie *Mallory 2020* ocena bezpieczeństwa dotyczyła dzieci w wieku od 2 do < 4 lat, zdecydowano, by wyniki dla każdej z wspomnianych grup wiekowych zaprezentować oddzielnie.

W analizie bezpieczeństwa badania *Block 2012* wyróżniono dwie grupy zdarzeń niepożądanych – oczekiwane zdarzenia, które monitorowano po podaniu szczepionki (ang. *solicited*) w dniach 0-14 (aby umożliwić porównanie z innymi dostępnymi danymi, wyniki podano dla dni 0-10), oraz zdarzenia pojawiające się spontanicznie w okresie obserwacji (ang. *unsolicited*) po szczepieniu (0-28 dni). Gorączkę definowano jako wystąpienie temperatury  $\geq 38$  °C. Informacje o ciężkich (*serious*) AEs oraz o przypadkach wystąpienia przewlekłych chorób zbierano w dniach 0-180 po otrzymaniu ostatniej dawki szczepionki.

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

Tabela 18. Wyniki oceny bezpieczeństwa w całej analizowanej populacji, badanie *Block 2012*, QLAIV vs TLAIV.

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

<sup>^</sup> w publikacji podano, że p w ocenie gorączki wyniosło 0,04, dla bólu głowy 0,04, a dla bólu gardła 0,03.

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa wśród dzieci w wieku 2-8 lat, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki. Dane pochodziły z okresu obserwacji 0-10 dni po podaniu pierwszej dawki leku.

Tabela 19. Wyniki oceny bezpieczeństwa wśród dzieci w wieku 2-8 lat, badanie *Block 2012*, QLAIV vs TLAIV.

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

<sup>^</sup> w publikacji zaznaczono, że dla porównania QLAIV vs TLAIV tych AEs odnotowano istotne różnice (p = 0,04).

Wśród dzieci w wieku 2-8 lat zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w przypadku obu szczepionek, przy czym obserwowano mniej przypadków zdarzeń niepożądanych po podaniu drugiej dawki szczepionki niż po podaniu pierwszej dawki. Dodatkowo, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych po podaniu 2 dawki szczepionki było istotnie niższe u dzieci otrzymujących QLAIV niż u pacjentów otrzymujących TLAIV, RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,95), NNH = 25 (95% CI: 14; 162), p = 0,0181. Podobnie jak w całej populacji, istotnie częściej w przypadku szczepionki QLAIV obserwowano gorączkę,

RR = 1,66 (95% CI: 1,02; 2,70), NNH = 50 (95% CI: 26; 467),  $p = 0,0398$ , jednak przypadki gorączki  $\geq 39^\circ\text{C}$  były rzadkie i nie różniły się istotnie między grupami. Poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowano z podobną częstością u osób otrzymujących oba rodzaje szczepionek i najczęściej obserwowano katar (31,6% vs 28,1%, QLAIV vs TLAIV), kaszel (15,2% vs 15,5%), zmniejszona aktywność (apatia, 8,5% vs 7,8%), ból głowy (8,4% vs 8,9%) oraz ból gardła (7,2% vs 6,6%).

Z kolei w badaniu *Mallory 2020* przedstawiono informacje na temat TEAEs, które wystąpiły u dzieci w wieku od 2 do < 4 lat – dane zestawiono w tabeli poniżej. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego TEAEs, TEAEs, które doprowadziłyby do zakończenia stosowania szczepionki oraz zgonu.

Tabela 20. Wyniki oceny bezpieczeństwa wśród dzieci w wieku 2-4 lat, badanie *Mallory 2020*, QLAIV vs TLAIV.

Oceniane zdarzenie	QLAIV <sub>2015-2016</sub> , n/66 (%)	QLAIV <sub>2017-2018</sub> , n/67 (%)	TLAIV, n/67 (%)	RR QLAIV <sub>2015-2016</sub> vs TLAIV (95% CI)*	RD QLAIV <sub>2015-2016</sub> vs TLAIV (95% CI)*	RR QLAIV <sub>2017-2018</sub> vs TLAIV (95% CI)*	RD QLAIV <sub>2017-2018</sub> vs TLAIV (95% CI)*
TEAEs ogółem	31 (47%)	34 (51%)	29 (43%)	1,09 (0,75; 1,58) $p = 0,6695$	0,04 (-0,13; 0,21) $p = 0,6691$	1,17 (0,82; 1,68) $p = 0,3886$	0,07 (-0,09; 0,24) $p = 0,3855$
TEAEs $\geq 3$ stopnia (poważne, zagrażające życiu i prowadzące do zgonu)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	-	-	3,00 (0,12; 72,35) $p = 0,4987$	0,01 (-0,03; 0,06) $p = 0,4689$
TEAEs związane ze szczepionką	2 (3%)	3 (5%)	5 (8%)	0,41 (0,08; 2,02) $p = 0,2708$	-0,04 (-0,12; 0,03) $p = 0,2486$	0,60 (0,15; 2,41) $p = 0,4716$	-0,03 (-0,11; 0,05) $p = 0,4650$

Jak podali badacze, częstość AEs nie różniła się między poszczególnymi grupami badania *Mallory 2020*, co potwierdziły obliczenia autorów raportu dla TEAEs ogółem, TEAEs w  $\geq 3$  stopnia oraz TEAEs związanych ze szczepionką. Tylko u 1 chorego z grupy QLAIV<sub>2017-2018</sub> odnotowano TEAEs w  $\geq 3$  stopniu i była to paciorkowcowe zapalenie gardła, które wystąpiło u dziecka płci męskiej 16 dni po drugiej dawce szczepienia i zostało uznane za niezwiązane ze szczepionką.

## 6 QLAIV vs PBO – badania z randomizacją

### 6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z placebo u dzieci i młodzieży w wieku 7-18 lat: *Mallory 2018-1/2* (opisane w publikacji *Mallory 2018*, w której przedstawiono także informację na temat drugiej próby – *Mallory 2018-2/2* – czyli badania obserwacyjnego bez randomizacji i grupy kontrolnej, oceniającego efektywność szczepionki czterowalentnej u dzieci w wieku 2-6 lat, które zostało opisane w rozdziale oceniającym bezpieczeństwo na podstawie prób bez randomizacji).

W badaniu randomizacji do grup QLAIV i PBO poddano w stosunku 2:1 łącznie 1301 osób (nie podano innych szczegółów dotyczących procesu randomizacji). Próbę przeprowadzono w 49 ośrodkach na terenie Japonii w sezonie grypowym 2014-2015. Sponsorem badania była firma AstraZeneca.

Szczegółowe informacje o metodyce badania zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Charakterystyka metodyki badania *Mallory 2018-1/2*, QLAIV vs PBO.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMI/ punk-tacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Mallory 2018-1/2</i> ( <i>Mallory 2018</i> ) NCT02269475	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	różny <sup>^</sup>	nie*	868 vs 433	skuteczność: populacja PP <sup>^^</sup> bezpieczeń- stwo: populacja bez- pieczeństwa <sup>#</sup>	49 (Japo- nia)	AstraZeneca

\* w badaniu podano jedynie, że do próby planowano włączyć 1008 pacjentów;

<sup>^</sup> częstość zakażeń wirusem grypy w grupie QLAIV porównywane z częstością w grupie PBO podczas sezonu grypowego (*influenza surveillance period*) i co najmniej 14 dniach od podania ostatniej dawki szczepionki; w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano oczekiwane reakcje niepożądane, które wystąpiły do 14 dni po zaszczepieniu, a zdarzenia niepożądane w okresie 28 dni po szczepieniu (lub do momentu otrzymania ostatniej dawki, jeśli pacjent miał otrzymać dwie dawki szczepionki); ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano od momentu wyrażenia zgody na udział w badaniu do jego zakończenia;

<sup>^^</sup> pacjenci poddani randomizacji, dla których nie stwierdzono istotnych odstępień od protokołu badania oraz otrzymali oni pierwszą i drugą dawkę szczepionki lub PBO zgodnie z protokołem i byli oni oceniani w celu klasyfikacji objawów grypy do końca sezonu grypowego;

<sup>#</sup> pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanej szczepionki.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, dla których nie stwierdzono istotnych odstępień od protokołu badania oraz otrzymali oni pierwszą i drugą dawkę szczepionki lub PBO zgodnie z protokołem i byli oni oceniani w celu klasyfikacji objawów grypy do końca sezonu grypowego. Natomiast ocenę bezpieczeństwa wykonano wśród pacjentów, którzy byli poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę (*any amount*) analizowanej szczepionki.

Głównym analizowanym punktem końcowym badania *Mallory 2018-1/2* była ocena częstości występowania objawowej grypy potwierdzonej laboratoryjnie (zmodyfikowana definicja choroby grypopodobnej, zgodnie z kryteriami *Centers for Disease Control* [mCDC-ILI], którą określały następujące objawy: wzrost temperatury  $\geq 37,8$  °C [mierzona doustnie lub równoważnie] połączony z obecnością kaszlu, bólu gardła lub kataru/przekrwienia błony śluzowej nosa, które wystąpiły w tym samym lub kolejnych dniach), spowodowanej przez jakiegokolwiek nabyty pozaszpitalnie szczep dziki, dopasowany do szczepionki. Drugorzędowym punktem końcowym była ocena częstości występowania objawowej grypy potwierdzonej laboratoryjnie (mCDC-ILI), spowodowanej przez jakiegokolwiek nabyty pozaszpitalnie szczep dziki bez względu na dopasowanie do szczepionki. Wymazy z nosa oceniano w kierunku grypy z użyciem testu opartego na łańcuchowej reakcji polimerazy, genotypowaniu, określeniu podtypów oraz przeprowadzania sekwencjonowania. Dla obu tych punktów końcowych częstość w grupie QLAIV porównywano z częstością w grupie PBO podczas sezonu grypowego (*influenza surveillance period*) i co najmniej 14 dniach od podania ostatniej dawki szczepionki. W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano oczekiwane reakcje niepożądane, które wystąpiły do 14 dni po zaszczepieniu, w tym gorączka 38,0 °C mierzona dowolną metodą, katar/zatkany nos, ból gardła, kaszel, ból głowy, uogólnione bóle mięśni, obniżony poziom aktywności i zmniejszone łaknienie. Oprócz tego, w okresie 28 dni po szczepieniu (lub do momentu otrzymania ostatniej dawki, jeśli pacjent miał otrzymać dwie dawki szczepionki) analizowano zdarzenia niepożądane, w tym TEAEs. Ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano od momentu wyrażenia zgody na udział w badaniu do jego zakończenia.

W badaniu nie przedstawiono dokładnych informacji na temat przepływu pacjentów. Podano, że ogółem do próby zostało włączonych 1369 osób w wieku 7-18 lat, z czego 68 pacjentów nie zostało uwzględnionych w badaniu, gdyż proces randomizacji został zakończony przed tym jak zostali oni zidentyfikowani w ramach skryningu. Wszyscy pacjenci poddani randomizacji stanowili populację oceny bezpieczeństwa. Populację PP próby stanowiło 1279 osób, podczas gdy badanie ukończyło 1297 pacjentów (99,7%).

Próba *Mallory 2018-1/2* charakteryzowały się bardzo dobrą oceną jakości w skali Jadad, uzyskując maksymalną ocenę (5 punktów). Dodatkowo, przeprowadzono ocenę ryzyka pojawienia się błędu systematycznego. Analizę wykonano przy pomocy narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* i szczegółową ocenę podsumowano tabelarycznie w załączniku do niniejszej analizy, natomiast podsumowanie oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

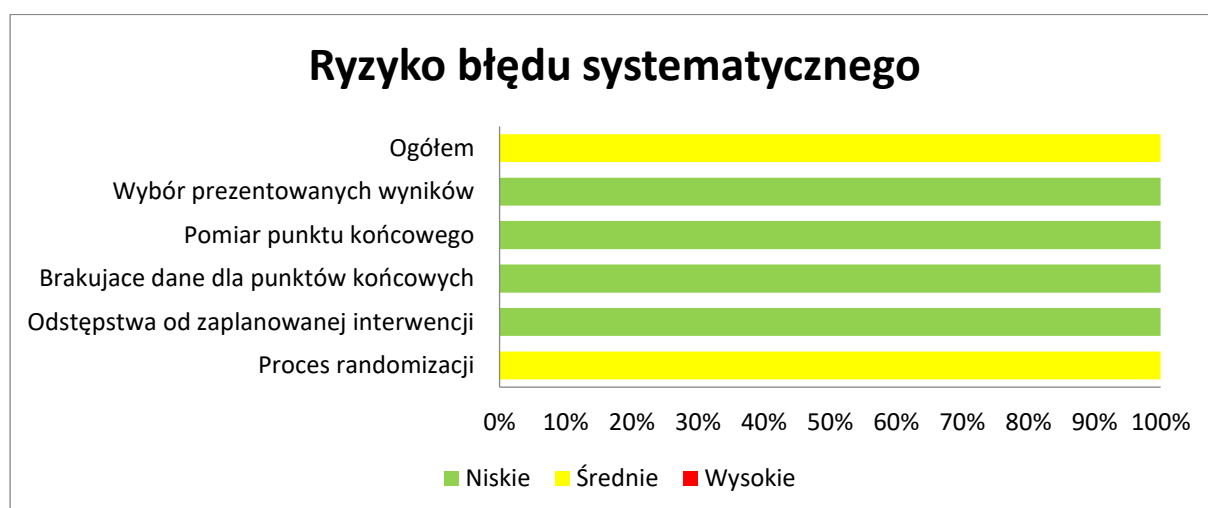


Tabela 22. Wyniki analizy ROB2 dla punktów końcowych badania *Mallory 2018-1/2*, QLAIV vs PBO.

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

Analizowana próba została opisano jako próba z randomizacją, w której pacjentów przydzielano w stosunku 2:1 do grup QLAIV i PBO. Z racji tego, że nie podano szczegółowych informacji o metodzie randomizacji oraz sposobie ukrycia alokacji pacjentów do grup, ryzyko w tym zakresie oceniono jako średnie. Badanie było prowadzone z podwójnym zaślepieniem, w analizie uwzględniono wszystkich lub większość analizowanych pacjentów, a ocena punktów końcowych była przeprowadzana zgodnie z określonym protokołem, więc w tych wszystkich domenach ryzyko pojawienia się błędu systematycznego uznano za niskie. Nie stwierdzono żadnych innych dodatkowych czynników, które mogłyby stanowić źródło błędu systematycznego w ocenianej próbie.

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *Mallory 2018-1/2*, QLAIV vs PBO.

## 6.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Mallory 2018-1/2* włączano zdrowe dzieci i młodzież w wieku 7-18 lat. Uwzględniano osoby zdrowe lub z chorobami przewlekłymi, które nie wymagały hospitalizacji w okresie roku przed włączeniem do próby. W próbie nie zdefiniowano kryteriów wykluczenia.

Podsumowanie kryteriów włączenia oraz wykluczenia w analizowanym badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu *Mallory 2018-1/2*, QLAIV vs PBO.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 7-18 lat</li> <li>osoby zdrowe lub z chorobami przewlekłymi, które w ciągu roku przed włączeniem do próby nie wymagały hospitalizacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie zdefiniowano</li> </ul>

### 6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W analizowanej próbie do grup QLAIV i PBO przydzielono odpowiednio 868 i 433 osoby. Wszyscy byli Japończykami. Średnia wieku analizowanych pacjentów wyniosła 11,0 (SD: 3,0) lat w grupie, która otrzymała szczepionkę w odniesieniu do 10,8 (SD: 2,8) roku w grupie placebo. Ogółem przed badaniem współwystępujące schorzenia stwierdzono u 31,1% analizowanej populacji badania. 1 dawkę szczepionki przyjęło 97% pacjentów, a dwie 3% badanych osób. Odsetek mężczyzn był nieznacznie większy dla QLAIV niż w PBO, odpowiednio 53,0% vs 47,8%. Wcześniej szczepienie przeciw grypie ogółem otrzymało około 90% analizowanych pacjentów.

Tabela 24. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania *Mallory 2018-1/2*, QLAIV vs PBO.

Charakterystyka pacjenta	<i>Mallory 2018-1/2</i>		
	QLAIV (N = 868)	PBO (N = 433)	łącznie (N = 1301)
Średni wiek (SD) [lata]	11,0 (3,0)	10,8 (2,8)	10,9 (2,9)
Liczba mężczyzn (%)	460 (53,0%)	207 (47,8%)	667 (51,3%)
1 przyjęta dawka szczepionki	841 (96,9%)	421 (97,2%)	1262 (97,0%)

Charakterystyka pacjenta	Mallory 2018-1/2		
	QLAIV (N = 868)	PBO (N = 433)	łącznie (N = 1301)
2 przyjęte dawki szczepionki	27 (3,1%)	12 (2,8%)	39 (3,0%)
Występujące przed badaniem choroby współtowarzyszące ( <i>preexisting medical condition</i> )	282 (32,5%)	123 (28,4%)	405 (31,1%)
Wcześniej otrzymane szczepienie przeciw grypie	788 (90,8%)	386 (89,1%)	1174 (90,2%)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanym badaniu wyróżniono 2 grupy – jedna otrzymała szczepionkę QLAIV, a druga placebo (nie podano szczegółowych informacji o placebo, które otrzymywali uczestnicy próby). Szczepionka podawana w ramach próby zawierała  $10^{7,0\pm 0,5}$  FFU danego szczepu wirusa, rekomendowanego przez WHO na sezon 2014/2015: w przypadku linii AH1N1 szczep A/California/7/2009, dla linii AH3N2 A/Texas/50/2012 oraz w przypadku linii B Victoria szczep B/Brisbane/60/2008 oraz szczep B/Massachusetts/2/2012 dla linii B Yamagata.

Osoby w wieku 7-8 lat, które nie były szczepione wcześniej przeciwko grypie sezonowej, otrzymały drugą dawkę szczepionki po co najmniej 4 tygodniach od pierwszej. Szczepionkę dostarczano do organizmu przez aplikację 0,1 ml aerozolu do każdego nozdrza.

Podsumowanie interwencji stosowanych w analizowanych próbach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *Mallory 2018-1/2*, QLAIV vs PBO.

Badanie	QLAIV	PBO
<i>Mallory 2018-1/2</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A/H1N1 – A/California/7/2009</li> <li>A/H3N2 – A/Texas/50/2012</li> <li>B/Yamagata – B/Massachusetts/2/2012</li> <li>B/Victoria – B/Brisbane/60/2008</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie podano szczegółowych informacji o placebo, które otrzymywali uczestnicy badania</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>każdy pacjent otrzymywał pojedynczą 0,2 ml (0,1 do nozdrza) dawkę</li> <li>każda szczepionka zawierała <math>10^{7,0\pm 0,5}</math> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>osoby w wieku 7-8 lat, które nie były szczepione wcześniej przeciwko grypie sezonowej, otrzymały drugą dawkę szczepionki po co najmniej 4 tygodniach od pierwszej</li> </ul>	

## 6.4 Skuteczność kliniczna

Informacje o ocenie skuteczności wykonanej w próbie podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej. Dla populacji PP próbki do wymazów w okresie do końca sezonu grypowego 2014-2015 pobrano od 532 (62,7%) pacjentów w grupie QLAIV i 299 (69,5%) pacjentów z grupy PBO. Co najmniej 14 dni po szczepieniu pobrano natomiast próbki dla odpowiednio 513 (60,4%) i 288 (67,0%) pacjentów.

Tabela 26. Skuteczność szczepionki w badaniu *Mallory 2018-1/2*, QLAIV vs PBO.

Punkt końcowy	QLAIV, n/849 (%)	PBO, n/430 (%)	VE (95% CI) [%]
Grypa wywołana szczepami dopasowanymi <sup>^</sup>	0 (0%)	1 (0,2%)	100,0% (-1875,3%; 100,0%)
Grypa wywołana wszystkimi szczepami bez względu na dopasowanie <sup>^^</sup>	169 (19,9%)	118 (27,4%)	27,5% (7,4%; 43,0%)
Grypa wywołana szczepami H1N1 bez względu na dopasowanie	0 (0%)	0 (0%)	-
Grypa wywołana niedopasowanymi szczepami H1N1	0 (0%)	0 (0%)	-
Grypa wywołana szczepami H3N2 bez względu na dopasowanie	165 (19,4%)	112 (26,0%)	25,4% (4,3%; 41,7%)
Grypa wywołana niedopasowanymi szczepami H3N2	163 (19,2%)	112 (26,0%)	26,3% (5,4%; 42,4%)
Grypa wywołana szczepami B bez względu na dopasowanie	4 (0,5%)	6 (1,4%)	66,2% (-42,4%; 93,0%)
Grypa wywołana niedopasowanymi szczepami B	3 (0,4%)	3 (0,7%)	49,4% (-278,1%; 93,2%)

<sup>^</sup> szczepy dopasowane do szczepionki zdefiniowano jako izolaty sklasyfikowane jako podobne do szczepionki z użyciem sekwencjonowania próbek pobranych co najmniej 14 dni po ostatnim wymaganym szczepieniu do końca sezonu grypowego 2014-2015;

<sup>^^</sup> grypę wywołaną przez jakikolwiek szczep zdefiniowano jako izolaty sklasyfikowane jako dzikie lub mieszanki typu dzikiego lub przystosowane do warunków niskiej temperatury (*cold-adapted*) z użyciem genotypowania; efektywność dla szczepów bez względu na dopasowanie odnosi się zarówno do szczepów dopasowanych, jak i niedopasowanych.

Grypę wywołaną przez szczepy dopasowane do szczepionki w oparciu o definicję mCDC-ILI odnotowano tylko u 1 (0,2%) pacjenta z grupy placebo (został on zakażony szczepem linii B/Yamagata). Na tej podstawie określono VE wynoszące 100% (95% CI: -1875,3%; 100,0%). Z kolei grypę spowodowaną przez jakikolwiek szczep, bez względu na dopasowanie odnotowano u 19,9% pacjentów z grupy QLAIV i 27,4% osób z grupy PBO. Szacunkowa skuteczność szczepionki wyniosła więc 27,5% (95% CI: 7,4%; 43,0%).

W ocenie w podziale na kategorie wiekowe VE względem jakiegokolwiek szczepu bez względu na dopasowanie wyniosła 22,9% (95% CI: -19,0%; 49,5%) dla osób w wieku 7-8 lat i 30,2% (95% CI: 5,6%; 48,1%) dla pacjentów w wieku 9-18 lat. Autorzy badania podali także, że większość szczepów krążących podczas

okresu obserwacji były to szczepy H3N2, które były znacząco niedopasowane do szczepionkowego szczepu H3N2 – VE dla nich wyniosła 26,3% (95% CI: 5,4%; 42,4%).

## 6.5 Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat oczekiwanych (*solicited*) reakcji po podaniu szczepionki, które odnotowano w próbie *Mallory 2018-1/2*.

Tabela 27. Dane na temat spodziewanych reakcji odnotowanych po podaniu szczepionki w badaniu *Mallory 2018-1/2*, QLAIV vs PBO.

Oczekiwana reakcja	QLAIV, n/868 (%)	PBO, n/433 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakakolwiek oczekiwana reakcja	362 (41,7%)	176 (40,6%)	1,03 (0,89; 1,18) p = 0,7157	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7145
Katar/zatkany nos	288 (33,2%)	120 (27,7%)	<b>1,20 (1,00; 1,43)</b> p = 0,0488	<b>0,05 (0,00; 0,11)</b> NNH = 19 (10; 468) p = 0,0414
Kaszel	108 (12,4%)	69 (15,9%)	0,78 (0,59; 1,03) p = 0,0824	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,0939
Ból gardła	88 (10,1%)	61 (14,1%)	<b>0,72 (0,53; 0,98)</b> p = 0,0348	<b>-0,04 (-0,08; 0,00)</b> NNH = 26 (13; 940) p = 0,0440
Ból głowy	83 (9,6%)	37 (8,5%)	1,12 (0,77; 1,62) p = 0,5512	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5433
Obniżony poziom aktywności lub zmęczenie/osłabienie	37 (4,3%)	11 (2,5%)	1,68 (0,86; 3,26) p = 0,1261	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0916
Gorączka ≥ 38 °C	26 (3,0%)	12 (2,8%)	1,08 (0,55; 2,12) p = 0,8212	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8189
Zmniejszone łaknienie	20 (2,3%)	10 (2,3%)	1,00 (0,47; 2,11) p = 0,9952	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9952
Uogólniony ból mięśni	9 (1,0%)	2 (0,5%)	2,24 (0,49; 10,34) p = 0,2996	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2248

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jakiegokolwiek oczekiwane reakcje stwierdzono u 41,7% osób w grupie QLAIV i 40,6% pacjentów w grupie placebo. Najczęściej odnotowywanym objawem był katar/zatkany nos, kaszel i ból gardła. W większości analizowanych reakcji poszczepiennych nie stwierdzono różnic między wyróżnionymi grupami, ale katar i zatkany nos stwierdzono u istotnie większego odsetka pacjentów zaszczepionych QLAIV (RR = 1,20 (95% CI: 1,00; 1,43), p = 0,0488, natomiast ból gardła występował u tych osób znacznie rzadziej, RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98).

W analizowanej próbie nie stwierdzono żadnego przypadku jakiegokolwiek ciężkiego TEAEs związanego z analizowanym produktem, jakiegokolwiek TEAEs prowadzącego do zakończenia udziału w badaniu oraz jakiegokolwiek TEAEs prowadzącego do zgonu. Jakiegokolwiek TEAEs stwierdzono u 24,3% osób z grupy QLAIV i 25,9% z grupy placebo. Przeważnie obserwowane TEAEs miały charakter łagodny, odpowiednio 21,4% i 22,9%. W przypadku żadnej z analizowanej w poniższej tabeli kategorii zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami. Badacze podali, że jedynym poszczególnym TEAEs, które odnotowano u  $\geq 5\%$  pacjentów było zapalenie śluzówki jamy ustnej i gardła, które wystąpiło u 8,1% (70/868) osób z grupy QLAIV i 8,3% (36/433) pacjentów z grupy placebo (obliczony RR wyniósł 0,97 [95% CI: 0,66; 1,43],  $P = 0,8767$ ). W badaniu nie odnotowano żadnych drgawek gorączkowych. U podobnego niewielkiego odsetka osób odnotowano jakiegokolwiek ciężkie AEs (0,3% dla QLAIV i 0,7% dla PBO) – w grupie analizowanej szczepionki obejmowały one ropień okołomigdałowy, drgawki i zapalenie wyrostka robaczkowego (stwierdzono je odpowiednio po 112, 115 i 134 dniach od szczepienia), a w grupie PBO zapalenie płuc, osteochondroza i wodonercze. Żadne ciężkie zdarzenie niepożądane nie zostało uznane związane z otrzymaniem analizowanego produktu.

Tabela 28. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *Mallory 2018-1/2*, QLAIV vs PBO.

Oceniane zdarzenie	QLAIV, n/868 (%)	PBO, n/433 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek TEAEs <sup>^</sup>	211 (24,3%)	112 (25,9%)	0,94 (0,77; 1,15) p = 0,5388	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,5428
Jakiegokolwiek TEAEs związane z analizowanym produktem <sup>^</sup>	4 (0,5%)	1 (0,2%)	2,00 (0,22; 17,80) p = 0,5361	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4803
Jakiegokolwiek ciężkie TEAEs <sup>^</sup>	0 (0%)	1 (0,2%)	0,17 (0,01; 4,08) p = 0,2719	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4309
Jakiegokolwiek ciężkie TEAEs związane z analizowanym produktem <sup>^</sup>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Jakiegokolwiek ciężkie AEs <sup>#</sup>	3 (0,3%)	3 (0,7%)	0,50 (0,10; 2,46) p = 0,3931	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4359
Jakiegokolwiek TEAEs prowadzące do zakończenia udziału w badaniu	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Jakiegokolwiek TEAEs prowadzące do zgonu <sup>^</sup>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Łagodne TEAEs	186 (21,4%)	99 (22,9%)	0,94 (0,76; 1,16) p = 0,5543	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5584
Umiarkowane TEAEs	25 (2,9%)	13 (3,0%)	0,96 (0,50; 1,86) p = 0,9019	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9025

Oceniane zdarzenie	QLAIV, n/868 (%)	PBO, n/433 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Poważne TEAEs	0 (0%)	0 (0%)	0,50 (0,01; 25,13) p = 0,7284	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# zdefiniowane jako ciężkie AEs występujące od momentu wyrażenia zgody na udział w badaniu do jego zakończenia; żadne nie zostało uznane za związane z analizowanym produktem;

^ zdefiniowano jako TEAEs występujące w ciągu 28 dni po podaniu QLAIV.

## 7 QLAIV – badania bez randomizacji

### 7.1 Badania oceniające bezpieczeństwo szczepionki

#### 7.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 8 prób klinicznych bez randomizacji, w których przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w grupie dzieci i młodzieży: *Baxter 2017*, *Caspard 2018*, *Cross 2020*, *Haber 2015*, *Mallory 2018-2/2* (opisane w publikacji *Mallory 2018*), *McNaughton 2016*, *Stockwell 2017* i *Stockwell 2017a*. Ponadto informacje o bezpieczeństwie QLAIV odnaleziono także w badaniu *SIVE II* (publikacja *Simpson 2020*) – nie była to jednak główna ocena przeprowadzona w tej próbie, w której skupiono się głównie na ocenie skuteczności, a więc szczegółowy opis jej metodyki zaprezentowano w rozdziale raportu dotyczącym oceny efektywności (VE) w badaniach bez randomizacji i w niniejszym rozdziale nie powielano informacji na temat metodyki tego badania.

Ze względu na specyfikę badań okres obserwacji nie jest opisywany w sposób standardowy – analiza szczepionek prowadzona jest w okresie zwiększonej zachorowalności na grypę, w czasie tzw. sezonów grypowych, a obserwacja obejmuje kilka dni do kilku miesięcy po podaniu szczepionki, jednak w większości badań nie sprecyzowano długości okresu obserwacji. Cztery analizowane badania były prowadzone w USA, 3 w Anglii lub na terenie Wielkiej Brytanii, a jedno w Japonii. Uwzględnione badania różniły się pod względem liczebności – największe, próba *Baxter 2017*, obejmowała ogółem 62040 osób szczepionych QLAIV, które zestawiono z 57 185 osobami szczepionymi TIV oraz 61803 nieszczepionymi. Pozostałe badania były dużo mniejsze, obejmując od kilkudziesięciu do kilku tysięcy uczestników, tj. od 100 dzieci w badaniu *Mallory 2018-2/2* do ponad 11 tysięcy dzieci i nastolatków w próbie *Caspard 2018*.

Próby *Baxter 2017*, *Caspard 2018*, *Mallory 2018-2/2* i *McNaughton 2016* były finansowane przez firmę AstraZeneca (bezpośrednio lub przez podmiot zależny MedImmune), badania *Stockwell 2017* i *Stockwell 2017a* przez amerykańską instytucję *Centres for Disease Control and Prevention* (CDC), a w przypadku pozostałych prób nie podano takich informacji.

Podsumowanie metodyki opisywanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 29. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji oceniających bezpieczeństwo.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT (rodzaj i typ badania)	Punktacja NOS/NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Baxter 2017</i> NCT01985997	IIIB, prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe z grupą kontrolną	NOS: D: **** C: ** E: **	sezon grypowy: 2013-2014	tak	Dzieci 5-8 lat: QLAIV: 18356 TIV: 16314 Nieszczepieni: 18302 Dzieci 9-17 lat: QLAIV: 24655 TIV: 23493 Nieszczepieni: 24574	bezpieczeństwo: częstość AEs	1 (dane ubezpieczyciela na terenie USA)	AstraZeneca (MedImmune)
<i>Caspard 2018</i> , EUPAS18527	IIIB, nieinterwencyjne prospektywne badanie kohortowe z dopasowaną grupą kontrolną	D: **** C: – E: ***	2 sezony grypowe: 2013-2014 <sup>^</sup> , 2014-2015; 42 dni i 6 mies. po podaniu szczepionki	tak	11463 dzieci i nastolatków: sezon 2013-2014: TLAIV: N=4718 <sup>^</sup> sezon 2014-2015: QLAIV: N=6745	bezpieczeństwo: hospitalizacje	bd. (Anglia)	AstraZeneca
<i>Cross 2020</i>	IIID, retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną	NOS: D: **** C: – E: **	Przegląd bazy danych z lat 2010-2018	nie	QLAIV: 206245 szczepień	bezpieczeństwo: częstość AEs	bd. (Wielka Brytania)	bd.
<i>Haber 2015</i>	IIID, retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną	D: ** C: – E: ***	zgłoszenia dotyczące AEs, które wpłynęły do VEARS w okresie od 1.07.2013 do 31.08.2014 dla QLAIV oraz w latach 2010-2013 dla TLAIV	nie	QLAIV (2-17 lat): 599 raportów w latach 2013-2014 TLAIV (2-17 lat): 1427 raportów w latach 2010-2013	bezpieczeństwo: częstość zgłaszanych AEs	bd. (USA)	bd.
<i>Mallory 2018-2/2</i> NCT02269488	IVC, prospektywne badanie III fazy	NICE: 6/8	sezon grypowy: 2014-2015	nie	Dzieci 2-6 lat: 100	bezpieczeństwo: częstość AEs	3 (Japonia)	AstraZeneca
<i>McNaughton 2016</i>	IIIB, prospektywne, pilotażowe badanie obserwacyjne w ramach rzeczywistej praktyki	NICE: 7/8	sezon grypowy: 2014-2015	tak	Dzieci 5-10 lat: 115 Dzieci 11-17 lat: 77	bezpieczeństwo: częstość AEs	wieloośrodkowe (Anglia)	AstraZeneca

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT (rodzaj i typ badania)	Punktacja NOS/NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
	klinicznej, badanie kohortowe							
<i>Stockwell 2017</i> NCT01764269	III B, prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	NOS: D: **** C: – E: **	sezon grypowy: 2013-2014	tak	Dzieci 2-5 lat (24-59 miesięcy): QLAIV: 226 TIV: 211 QIV: 98	bezpieczeństwo: ryzyko gorączki	3 (USA)	Centres for Disease Control and Prevention (CDC)
<i>Stockwell 2017a</i> NCT02295007	III B, prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	D: **** C: – E: ***	2 sezony grypowe: 2014-2015, 2015-2016; 42 dni po podaniu szczepionki	tak	268 dzieci w wieku 2-11 lat	bezpieczeństwo: częstość świszczącego oddechu	4 (USA)	Centres for Disease Control and Prevention (CDC)

Próba *Baxter 2017* była prospektywnym, nierandomizowanym badaniem kohortowym prowadzonym w ramach planu zdrowotnego realizowanego przez firmę *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC) i oceniała bezpieczeństwo stosowania szczepionek QLAIV w sezonie grypy 2013/2014, u dzieci i dorosłych w wieku 2-49 lat (przedstawiono osobne wyniki dla dzieci 5-8 i 9-17 lat). W badaniu *Caspard 2018* przedstawiono analizę częstości hospitalizacji w Anglii podczas sezonów 2013-2014 i 2014-2015. Natomiast badanie *Cross 2020* miało na celu ocenę zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, które identyfikowano za pomocą bazy *Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Center* (RSC) w sezonach grypowych w Wielkiej Brytanii między 2010, a 2018 r. – analizowano różne rodzaje szczepionek, w tym donosowe LAIV, które zostały dopuszczone na terenie Wielkiej Brytanii dla dzieci od sezonu grypowego 2013-2014. W próbie *Haber 2015* przedstawiono wyniki porównania bezpieczeństwa żywej atenuowanej czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (QLAIV) i żywej atenuowanej trzywalentnej szczepionki przeciw grypie (TLAIV) w populacji dzieci w wieku 2-17 lat z wykorzystaniem danych zawartych w bazie *VEARS (Vaccine Adverse Event Reporting System)*. Z kolei publikacja *Mallory 2018* opisywała dwa badania nad szczepionkami prowadzone wśród Japończyków – jedno z tych badań było próbą obserwacyjną bez randomizacji i grupy kontrolnej, oceniającą efektywność szczepionki czterowalentnej u dzieci w wieku 2-6 lat – *Mallory 2018-2/2* (drugie badanie było próbą z randomizacją oceniającą dzieci w wieku 7-18 lat i zostało opisane w osobnym rozdziale niniejszego raportu – *Mallory 2018-1/2*). Badanie *McNaughton 2016* było postmarketingową próbą obserwacyjną bez grupy kontrolnej, oceniającą bezpieczeństwo stosowania szczepionki QLAIV w sezonie 2014-2015 wśród osób w wieku 2-17 lat (przedstawiono osobne wyniki dla dzieci 5-10 i 11-17 lat). W publikacji

*Stockwell 2017* opisano prospektywne badanie obserwacyjne mające na celu ocenę częstości występowania gorączki po zastosowaniu czterowalentnej lub trzywalentnej szczepionki przeciwko grypie u dzieci w wieku 24-59 miesięcy w sezonie 2013-2014. W publikacji *Stockwell 2017a* również opisano prospektywne badanie obserwacyjne, ale miało ono na celu ocenę częstości występowania gorączki i świszczącego oddechu po zastosowaniu czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (QLAIV) u dzieci w wieku 2-11 lat w dwóch sezonach 2014-2015 i 2015-2016 – grupę kontrolną stanowiły szczepionki inaktywowane czterowalentne (QIV).

Analizy przedstawione w odnalezionych badaniach dotyczyły oceny bezpieczeństwa szczepionek i dokładny opis sposobu oceny oraz uwzględnianych punktów końcowych przedstawiono przy opisie wyników tych badań. Ogółem, badania różniły się zarówno metodyką oceny, jak i zakresem ocenianych punktów końcowych. W badaniu *Baxter 2017* wyróżniono okresy obserwacji, nazywane „okresem ryzyka”, różne dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych – dla części okres ryzyka wynosił od 0-3 dni, dla części 1-42 dni, natomiast zdarzenia w postaci narkolepsji lub katapleksji monitorowano w okresie 1-180 dni. Dla tych okresów zdefiniowano analogiczne okresy referencyjne: dla okresu ryzyka 0-3 dni okres referencyjny stanowiły dni 7-9 po szczepieniu, natomiast dla okresu ryzyka 1-42 dni okres referencyjny stanowiły dni 43-84 po szczepieniu. Ryzyko wystąpienia zdarzenia w danym czasie, a także różnice w tym ryzyku między okresem ryzyka a okresem referencyjnym modelowano przy pomocy hazardów względnych (HR, z ang. *hazard ratio*) wraz z ich 95% przedziałem ufności. Podobne podejście zastosowano również w próbie *Cross 2020*, w której obliczano względną częstość występowania AEs specjalnego zainteresowania [RI, z ang. *relative incidence*] z 95% CI, która określała częstość danego zdarzenia w okresie do 7 dni po zaszczepieniu w porównaniu do częstości tego zdarzenia w okresie więcej niż 7 dni od szczepienia. Z kolei w próbie *Mallory 2018-2/2* obserwowano szczepione osoby w okresie 28 dni i przedstawiono zaobserwowane w tym czasie zdarzenia niepożądane. W próbie *McNaughton 2016* prowadzono wywiad w formie kwestionariusza (wysyłanego przez Internet lub tradycyjną pocztą) odnośnie zdarzeń niepożądanych u szczepionych osób do 14 dni po szczepieniu, przy pomocy tradycyjnej poczty jak i w formularzy internetowych. W badaniu *Stockwell 2017* oceniano ryzyko pojawienia się gorączki u osób otrzymujących szczepienie – opiekunowie uczestniczący w badaniu otrzymywali instrukcje za pomocą wiadomości tekstowych (SMS) odnośnie pomiaru temperatury, które prowadzili od dnia szczepienia (dzień 0) do dziesiątego dnia po szczepieniu (dzień 10). Taką samą, specyficzną metodykę miała próba *Stockwell 2017a*, którą przeprowadzono za pomocą pytań dotyczących wystąpienia świszczącego oddechu wysyłanych do rodziców dzieci szczepionych za pomocą krótkich wiadomości tekstowych (SMS). Ośrodki biorące udział w badaniu podzielone były na dwie lokalizacje: trzy kliniki środowiskowe

związane ze szpitalem New YorkPresbyterian Hospital/Columbia University Medical Center (CUMC) w Nowym Jorku, które służą przede wszystkim osobom z publicznym ubezpieczeniem zdrowotnym i mają wspólny system elektronicznej bazy szpitalnej (EHR); drugą lokalizację stanowił prywatny, pediatryczny ośrodek kliniczny w Fall River w stanie Massachusetts powiązany z Boston Medical Center (BMC), który ma własny system EHR. Oprócz oceny częstości występowania świszczącego oddechu badano różnice w częstości odpowiedzi na SMS pomiędzy dwoma lokalizacjami. Rodzice/opiekunowie prawni wykonywali pomiar gorączki codziennie wieczorem począwszy od dnia 0 (przed szczepieniem) do 7 dnia po podaniu szczepionki oraz za każdym razem, kiedy dziecko źle się czuło. Dane te zapisywano w dzienniczku, który następnie odsyłało (w kopercie, która była zaadresowana wcześniej i opłacona). Ponadto rodzice otrzymywali wieczorem wiadomości tekstowe z pytaniami dotyczącymi najwyższej temperatury (czasu pomiaru, nazwy i czasu podania jakichkolwiek środków przeciwożarciowych i opieki) oraz pytania dotyczące zdarzeń oddechowych (brak, świszczący oddech, kaszel i/lub ucisk w klatce piersiowej), a w przypadku ich wystąpienia zadawano dodatkowe pytania. W przypadku braku odpowiedzi, po 20 minutach wysyłało SMS przypominający. Wszystkie zgłaszane objawy lub ich brak (w okresie do 21 dni po podaniu szczepionki) były potwierdzane telefonicznie. Dodatkowo wykonywano weryfikację obecności objawów w okresie pomiędzy 28 a 42 dniem po podaniu szczepionki poprzez kontakt SMS w 42 dniu; oceniano wówczas także satysfakcję rodziców ze sposobu zgłaszania zdarzeń niepożądanych. Oprócz kontaktu telefonicznego, dane zbierano również z dokumentacji medycznej dostępnej w bazach szpitalnych EHR.

W publikacji *Haber 2015* korzystano z systemu VEARS, który jest narodowym amerykańskim systemem powstałym w celu przyjmowania i analizy zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa zarejestrowanych w USA szczepionek. System VEARS jest współzarządzany przez CDC (*Centers for Disease Control*) oraz FDA (*Food and Drug Administration*). Zgłoszenia dotyczące zdarzenia niepożądanego może dokonać każdy, pracownicy służby zdrowia są zobligowani do zgłaszania niektórych AEs, a producenci szczepionek mają obowiązek zgłaszać każde AE, o którym wiedzą. System VEARS nie został stworzony w celu oceny związku przyczynowego między podaniem szczepionki, a wystąpieniem AEs, jest jednak szczególnie przydatny w wykrywaniu niespodziewanych wzorców zdarzeń niepożądanych, które mogą być użyteczne we wnioskowaniu na temat bezpieczeństwa stosowania danej szczepionki.

Badanie *Caspard 2018* zaplanowano zanim szczepionka LAIV była dostępna w Wielkiej Brytanii i przed rozpoczęciem narodowego programu szczepień ochronnych u dzieci w Wielkiej Brytanii, którego celem było zwiększenie częstotliwości szczepień przeciwko grypie u wszystkich dzieci w wieku 2 lata i starszych

z wykorzystaniem LAIV. Badanie prowadzono w trakcie dwóch sezonów grypowych: 2013-2014, kiedy dostępna była tylko szczepionka trzywalentna (TLAIV), i 2014-2015, kiedy dostępna była tylko szczepionka czterowalentna QLAIV. W związku z tym w niniejszej analizie wykorzystano tylko dane z drugiego sezonu grypowego (2014-2015) prezentujące wyniki dla szczepionki QLAIV (zgodnie z założeniami raportu porównanie TLAIV ze szczepionką inaktywowaną lub brakiem szczepienia wykonano jedynie na podstawie badań RCT).

Grupę LAIV dopasowano do grupy IIV w stosunku 1:1, a do grupy nieszczepionej w stosunku 1:3. Grupy dopasowywano do siebie pod względem:

- stanu zdrowia (*medical condition*);
- wieku;
- kalendarzowej daty szczepienia (z datą dla osób nieszczepionych taką jak data szczepienia dla dopasowanej osoby szczepionej);
- zużycia zasobów opieki medycznych w poprzednich 12 miesiącach (skierowanie do szpitala w okresie poprzednich 12 miesięcy [tak/nie], u astmatyków: recepta na doustne sterydy i/lub przyjęcie do szpitala w okresie poprzednich 12 miesięcy [tak/nie]);
- położenia geograficznego (Anglia Północna, region Midlands, Anglia Południowa i Londyn).

W 5 analizowanych próbach przedstawiono ocenę mocy badania. Autorzy badania *Baxter 2017* oszacowali, że planowane uwzględnienie przynajmniej 10 000 dzieci w wieku 2-8 lat pozwoli z mocą statystyczną 90% wykazać zwiększenie ryzyka (RR rzędu 1,5) dla zdarzenia zachodzącego z częstością 1/100 osób w grupie kontrolnej. Ponadto, badanie miało 95% moc statystyczną do wykluczenia zdarzeń zachodzących z częstością 0,03% (1/3333 osób). Badanie *Caspard 2018* zaplanowano zakończyć w momencie identyfikacji przynajmniej 10 000 osób szczepionych LAIV. Na podstawie specjalnie przeprowadzonego badania (*feasibility study*) w grupie osób w wieku 2 do 17 lat, oszacowano ryzyko hospitalizacji dla dowolnego zdarzenia w sezonie 2008-2009 na poziomie 102 i 92 na 1 000 pacjento-lat odpowiednio dla osób szczepionych IIV i nieszczepionych w ogóle. Zakładając częstość hospitalizacji 100 na 1 000 pacjento-lat u osób szczepionych IIV i osób nieszczepionych, badanie miało >80% moc statystyczną umożliwiającą wykrycie RR=2,0 dla hospitalizacji w okresie 42 dni po szczepieniu LAIV i >90% moc statystyczną dla wykrycia RR=1,5 dla hospitalizacji w okresie 6 miesięcy po podaniu LAIV. Celem uzyskania danych dla 10 000 osób konieczne było wykorzystanie danych z dwóch sezonów grypowych, 2013-2014 i 2014-

2015. W okresie od 17 września 2013 do 30 marca 2015 roku w bazie CPRD zidentyfikowano 14287 osób, którym podano LAIV. Docelowo w badaniu *McNaughton 2016* planowano ocenić po 200 szczepień w danej grupie wiekowej: 2-4 lata, 5-10 lat, 11-17 lat – łącznie 600 szczepień. Takie założenia zapewnią minimalną liczebność rzędu 100, z kompletem danych dla grupy wiekowej, mimo utraty osób z badania i wycofania zgody. Liczebność oszacowano na podstawie danych z innego badania oceniającego bezpieczeństwo, w którym wymagano po 100 uczestników w każdej grupie wiekowej, nie podano jednak jaką moc statystyczną zapewniała taka liczebność. W badaniu *Stockwell 2017* na podstawie wcześniejszych badań raportujących częstość gorączki po szczepieniu oszacowano, że uwzględnienie grupy 359 osób pozwoli z mocą statystyczną 80% wykryć 2-krotny wzrost częstości gorączki, przy założeniu istotności  $p = 0,05$ . Stwierdzono również (na podstawie wyników wcześniejszych badań), że różnica mniejsza niż 2-krotność nie stanowiłaby istotnie klinicznej zmiany. Z kolei w badaniu *Stockwell 2017a* założono hipotezę, że  $\geq 80\%$  przypadków świszczącego oddechu zgłoszonych za pomocą krótkiej wiadomości tekstowej (SMS) zostanie zweryfikowana w rozmowie telefonicznej (u osób, z którymi będzie możliwy kontakt telefoniczny) lub w dokumentacji medycznej (u osób z wizytą ambulatoryjną). Założono również, że częstość odpowiedzi na pytania dotyczące świszczącego oddechu poprzez SMS będzie wyższa w dniach 3 i 7 po podaniu szczepionki niż w dniach 14-42. Przyjęto, że  $\geq 80\%$  rodziców będzie wysoce usatysfakcjonowana z możliwości zgłoszenia przypadków świszczącego oddechu występującego po szczepieniu za pomocą SMS. W badaniu oceniano również możliwość monitorowania świszczącego oddechu i gorączki po szczepieniu za pomocą wiadomości tekstowych w wielu lokalizacjach. Założono, że odsetki odpowiedzi nie będą się różniły o więcej niż 10 punktów procentowych między różnymi lokalizacjami. Oszacowano, że w pierwszym sezonie grypowym należy włączyć  $\geq 150$  dzieci wraz z opiekunami prawnymi, a w drugim sezonie  $\geq 100$ . Mimo iż obecność astmy/reaktywna choroba dróg oddechowych/nawracającego świszczącego oddechu nie była wymagana w kryteriach włączenia, celem było włączenie około 70% dzieci z takimi zdarzeniami w wywiadzie, aby zwiększyć szanse wystąpienia zdarzeń związanych z oddychaniem w trakcie badania.

W tabeli poniżej podsumowano przepływ pacjentów w badania uwzględnionych w ocenie.

Tabela 30. Przepływ pacjentów w badaniach bez randomizacji oceniających bezpieczeństwo.

Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania
<i>Baxter 2017</i>	W badaniu nie przedstawiono dokładnych informacji o przepływie pacjentów – zaznaczono, że ogółem w ocenie uwzględniono 62 040 osób w wieku 2-49 lat otrzymujących szczepionkę QLAIIV, wśród których obecna była podgrupa dzieci w wieku 5-8 i 9-17, które liczyły odpowiednio 18356 i 24655. Analogicznie w tych podgrupach wiekowych dla IIV analizowano 16314 i 23493 osoby, a w grupie osób niezaszczepionych 18302 i 24574 osoby.

Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania
<i>Caspard 2018</i>	<p>W bazie CPRD zidentyfikowano 14287 osób, które otrzymały LAIV. 2824 dzieci (20%) nie można było włączyć do bazy HES (przyczyny administracyjne, np. dzieci mogły zostać włączone do bazy tylko jeśli lekarz prowadzący wyraził zgodę). 11463 osób, które otrzymały LAIV włączono do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TLAIV: N=4718 dla sezonu 2013-2014<sup>^</sup></li> <li>• QLAIV: N=6745 dla sezonu 2014-2015</li> </ul> <p>W okresie 6 miesięcy obserwacji w bazie CPRD dostępne były dane dla N=10476 dzieci (91%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TLAIV: N=4294 dla sezonu 2013-2014<sup>^</sup></li> <li>• QLAIV: N=6182 dla sezonu 2014-2015</li> </ul>
<i>Cross 2020</i>	<p>Łącznie włączono w 848375 pacjentów, którzy między rokiem 2010, a 2018 otrzymali łącznie 3121334 szczepień. Odnośnie szczepionek LAIV podano tylko, że odnaleziono 215826 przypadków takiego szczepienia. Zaznaczono też, że walentność szczepionki udało się ogółem w badaniu określić dla 77,2% analizowanych rekordów – szczepień QLAIV było 206245, a TLAIV tylko 2413. W badaniu analizie poddano też 142516 szczepień QIV.</p>
<i>Haber 2015</i>	<p>W badaniu wykorzystywano dane zawarte w bazie VEARS (<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>) w celu oceny liczby AEs w grupie QLAIV i TLAIV. W związku z tym nie przedstawiono danych dotyczących przepływu pacjentów w badaniu.</p>
<i>Mallory 2018-2/2</i>	<p>W badaniu zaznaczono jedynie, że ocenie 100 osób w wieku 2-6 lat ukończyło badania i zostało włączonych do oceny bezpieczeństwa.</p>
<i>McNaughton 2016</i>	<p>Kwestionariusze oceny bezpieczeństwa rozesłano do 600 osób wyrażających zgodę na udział w badaniu (323 [53,8%] wysłanych elektronicznie oraz 277 [46,2%] wysłanych tradycyjną pocztą). Respondenci wypełnili 214 (66,2%) kwestionariuszy wysłanych online, oraz 237 (85,6%) kwestionariuszy wysłanych pocztą, w zakresie oceny wyjściowej. Respondenci wypełnili 172/214 (80,4%) kwestionariuszy wysłanych online, oraz 214/236 (90,7%, jeden kwestionariusz wykluczono z uwagi na zastosowanie innej szczepionki przeciw grypie) kwestionariuszy wysłanych pocztą, w zakresie oceny po 14 dniach. Ostatecznie uwzględniono 385/386 (99,7%) wypełnionych formularzy z danymi wyjściowymi oraz po 14 dniach (wykluczono jednego uczestnika z powodu niezwrócenia formularza dotyczącego wyjściowej oceny), w tym 115 dotyczące dzieci w wieku 5-10 lat i 77 dotyczące osób w wieku 11-17 lat.</p>
<i>Stockwell 2017</i>	<p>976 rodzin z dziećmi w wieku 24-59 miesięcy, które otrzymały szczepienie pomiędzy 13 września 2013 roku a 13 kwietnia 2014 roku otrzymali pierwszą dawkę szczepionki w ramach tego sezonu, uwzględniano jako potencjalnych uczestników badania Wykluczono 334 (34,2%) uczestników:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 88 (26,3%) nie posiadało telefonu z możliwością odbierania wiadomości tekstowych</li> <li>• 48 (14,4%) ze schorzeniami stanowiącymi przeciwwskazanie do wykonania szczepienia</li> <li>• 25 (7,5%) stosujących doustne leki steroidowe w ciągu ostatnich 30 dni</li> <li>• 44 (13,2%) stosujących wziewne sterydy w ostatnich 2 tygodniach</li> <li>• 3 (0,9%) dzieci miało gorączkę w momencie włączenia do badania</li> <li>• 22 (6,6%) dzieci otrzymało leki przeciwgorączkowe w ciągu 6 godzin przed szczepieniem</li> <li>• 27 (8,1%) Chęć stosowania leków przeciwgorączkowych</li> <li>• 13 (3,9%) opiekunowie nie posługujący się językiem Angielskim lub Hiszpańskim</li> <li>• 29 (8,7%) rodzeństwo już uwzględnione w badaniu</li> <li>• 35 (10,5%) brak rodziców/opiekunów</li> </ul> <p>Pozostałe 642 (65,8%) dzieci zakwalifikowano wstępnie do badania, przy czym 102 (15,9%) wycofało zgodę na udział w badaniu Ostatecznie uwzględniono 540 dzieci: 226 (41,9%) otrzymujących szczepionkę QLAIV oraz 314 (58,1%) otrzymujących szczepionki inaktywowane: 211 (67,2%) szczepionkę TIV oraz 98 (31,2%) szczepionkę QIV (w przypadku 5 [1,9%] dzieci nie udało się ustalić rodzaju zastosowanej szczepionki inaktywowanej).</p>



Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania
	<p>Skryning: Sezon 2014-2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokalizacja: CUMC: N=275 dzieci otrzymało szczepionkę, n=104 wykluczono w wyniku niespełnienia kryterium włączenia, a n=53 odmówiło wzięcia udziału w badaniu, do badania włączono N=118 dzieci,</li> <li>• Lokalizacja: BMC: N=66 dzieci otrzymało szczepionkę, n=9 wykluczono w wyniku niespełnienia kryterium włączenia, a n=7 odmówiło wzięcia udziału w badaniu, do badania włączono N=50 dzieci.</li> </ul> <p>Sezon 2015-2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokalizacja: BMC: N=137 dzieci otrzymało szczepionkę, n=31 wykluczono w wyniku niespełnienia kryterium włączenia, a n=6 odmówiło wzięcia udziału w badaniu, do badania włączono N=100 dzieci.</li> </ul> <p>Włączono 268 dzieci i ich rodziców/opiekunów prawnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sezon 2014-2015: N=168</li> <li>• Sezon 2015-2016: N=100.</li> </ul> <p>Z badania wykluczono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n=2 – jedno dziecko wyjechało poza USA 3 dnia po szczepieniu a rodzic nie miał dostępu do serwisu SMS poza krajem, jeden rodzic zgłosił udział rodzeństwa w badaniu.</li> </ul> <p>Utrata pacjentów w trakcie badania:</p> <p><i>Stockwell 2017a</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prośba o zaprzestanie wysyłania wiadomości tekstowych: n=3 (1,1%)</li> <li>• zgubienie wiadomości tekstowej lub usługi telefonicznej w trakcie 42 dni okresu obserwacji: n=2 (0,8%)</li> </ul> <p>Dostęp danych w trakcie całego badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwrot dzienniczka w pierwszym sezonie: 53,0%</li> <li>• zwrot dzienniczka w drugim sezonie: 78,0%</li> <li>• indywidualny odsetek odpowiedzi na SMSy: &gt;70% we wszystkich dniach, we wszystkich lokalizacjach</li> <li>• średni odsetek odpowiedzi u osób z dostarczonymi wiadomościami tekstowymi: ogółem 88% ±25%; brak istotnych różnic w trakcie okresu obserwacji, dni 3-7 vs dni 14-42 (90% ± 25% vs 88% ± 27%; p=0,26)</li> <li>• średni odsetek odpowiedzi istotnie wyższy w ośrodku BMC (95% ±15% vs 79% ±32%; p&lt;0,001)</li> <li>• ze względu na różnice demograficzne wprowadzono stratyfikację wyników; po wprowadzeniu stratyfikacji ze względu na lokalizacje nie stwierdzono różnic w odsetku odpowiedzi według wieku, płci, preferowanego języka, poziomu wykształcenia, planu wiadomości tekstowych lub wykorzystania respondenta, ani wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, statusu ubezpieczeniowego dziecka. Dla danych połączonych z obu lokalizacji wszystkie podgrupy wyróżnione na podstawie cech demograficznych miały odsetek odpowiedzi ≥80%, z wyj. tych, którzy nie mieli planu z nieograniczoną liczbą wiadomości tekstowych (76% ±36%) lub nie odpisywali codziennie na wiadomości na początku badania (74% ±31%)</li> </ul>

W badaniach *Baxter 2017*, *Cross 2020* i *Mallory 2018-2/2* nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie przepływu osób w tych badaniach. W badaniu *Baxter 2017* uwzględniono ogólnie 62 040 osób otrzymujących szczepienie QLAIV oraz 57 185 osób szczepionych IIV, a także 61 803 osoby nieszczepione – wśród tych osób, włączano odpowiednio 18356, 16314 i 18302 w podgrupie wiekowej 5-8 lat oraz 24655, 23493 i 24574 w wieku 10-17 lat. W próbie *Mallory 2018-2/2* podano jedynie, że 100 osób w wieku 2-6 lat ukończyło badanie i zostało włączonych do oceny bezpieczeństwa. Natomiast w badaniu *Cross 2020* włączono 848375 pacjentów, którzy między rokiem 2010, a 2018 otrzymali łącznie 3121334 szczepień. Odnośnie szczepionek LAIV podano tylko, że odnaleziono 215826 przypadków takiego



szczepienia. Zaznaczono też, że walentność szczepionki udało się ogółem w badaniu określić dla 77,2% analizowanych rekordów – szczepień QLAIV poddanych analizie było więc 206245, a TLAIV tylko 2413. W badaniu analizie poddano też 142516 szczepień QIV. W próbie *Haber 2015* wykorzystywano dane zawarte w bazie VEARS w celu oceny liczby AEs w grupie QLAIV i TLAIV – w związku z tym nie przedstawiono danych dotyczących przepływu pacjentów.

Dokładniejsze informacje o przepływie osób zaprezentowano w 4 pozostałych badaniach. W próbie *Caspard 2018* w bazie CPRD zidentyfikowano 14287 osób, które otrzymały LAIV. 2824 dzieci (20%) nie można było włączyć do bazy HES z przyczyn administracyjnych (np. dzieci mogły zostać włączone do bazy tylko jeśli lekarz prowadzący wyraził zgodę). 11463 osób włączono zatem do badania, z czego TLAIV w sezonie grypowym 2013-2014 otrzymało 4718 pacjentów, a QLAIV w sezonie grypowym dostało 6745 osób. W okresie 6 miesięcy obserwacji w bazie CPRD dostępne były dane dla 10476 dzieci (91%).

W próbie *McNaughton 2016* do wytypowanych wstępnie 600 osób rozesłano prośby o wypełnienie kwestionariusza, zarówno wyjściowo, jak i po 14 dniach od szczepienia. Formularze wysyłało drogą elektroniczną (54% formularzy) oraz tradycyjną pocztą (46% formularzy). W zakresie oceny wyjściowej respondenci wypełnili 214 (66,2%) kwestionariuszy przesłanych online, oraz 237 (85,6%) kwestionariuszy przesłanych pocztą tradycyjną – w przypadku tych ostatnich, jeden z kwestionariuszy został wykluczony z uwagi na zastosowanie innej niż oceniana szczepionki przeciw grypie. Wśród osób z danymi wyjściowymi, kwestionariusze odnośnie wyników po 14 dniach wypełniło 172 (80,4%) osób online oraz 214 (90,7%) osób tradycyjnie, co dawało łącznie 386 poprawnych zestawów danych. Z tej puli wykluczono z kolei jednego uczestnika, z powodu nie zwrócenia formularza wyjściowej oceny, więc ostatecznie w badaniu uwzględniono dane dla 385 osób, w tym 193 (50,1%) dzieci w wieku 2-4 lat.

W badaniu *Stockwell 2017* uwzględniono wstępnie 976 rodzin z dziećmi w wieku 24-59 miesięcy, szczepionych w sezonie 2013-2014. Spośród tych osób, wykluczono 334 (34,2%) uczestników - najczęściej z powodu braku telefonu z obsługą wiadomości tekstowych (badanie było prowadzone z wykorzystaniem komunikacji za pomocą sms), 88 (26,3%) osób, a także z powodu obecności schorzeń stanowiących przeciwwskazania do szczepienia u 48 (14,4%) osób oraz z powodu stosowania wziewnych kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni poprzedzających szczepienie. Spośród 642 (65,8%) pozostałych uczestników zakwalifikowanych do badania, 102 (15,9%) wycofało zgodę na dalszy udział w badaniu. Ostatecznie w badaniu uwzględniono więc grupę 540 dzieci, wśród których 226 (41,9%) otrzymało QLAIV, a 314 (58,1%) otrzymało szczepionkę inaktywowaną. Wśród osób otrzymujących szczepionki inaktywowane,

u 211 (67,2%) zastosowano szczepionki TIV, natomiast u 98 (31,2%) – szczepionkę QIV. U 5 (1,9%) dzieci nie udało się ustalić rodzaju otrzymanej szczepionki inaktywowanej.

Z kolei w próbie *Stockwell 2017* w ośrodku CUMC szczepionkę otrzymało 275 dzieci, a 104 wykluczono z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia, a 53 odmówiło udziału. W tym samym sezonie grypowym (2014-2015) w ośrodku BMC analogiczna liczba dzieci wyniosła 66, 9 i 7. W tym sezonie grypowym włączono łącznie 168 dzieci. Natomiast w sezonie 2015-2016 z ośrodka BMC zakwalifikowano 100 dzieci – 137 było szczepionych, ale 31 nie spełniło kryteriów włączenia, a 6 odmówiło wzięcia udziału w badaniu. łącznie analizie poddano więc 268 dzieci i ich opiekunów prawnych. Z badania utracono 5 pacjentów – 3 z uwagi na prośbę o zaprzestanie wysyłania wiadomości tekstowych a 2 z powodu zgubienie wiadomości tekstowej lub usługi telefonicznej w trakcie 42 dni okresu obserwacji. Ogółem wartość średniego odsetka odpowiedzi u osób z dostarczonymi SMS-ami wyniosła 88%±25%.

## 7.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 7.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej zebrano kryteria włączenia oraz wykluczenia, które stosowano przy kwalifikowaniu osób do analizowanych prób klinicznych bez randomizacji.

Tabela 31. Kryteria włączenia i wykluczenia uczestników badań bez randomizacji oceniających bezpieczeństwo.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Baxter 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci szczepieni szczepionką QLAIV (FluMist)</li> <li>• Wiek 2-49 lat w momencie szczepienia w sezonie 2013-2014</li> <li>• Członkowie planu ubezpieczeniowego firmy KPNC (<i>Kaiser Permanente Northern California</i>) przynajmniej 12 miesięcy przed szczepieniem oraz 6 miesięcy po szczepieniu</li> <li>• Dopasowane osoby otrzymujące szczepionkę IIV oraz nieotrzymujące szczepienia, stanowiące grupę kontrolną</li> <li>• Nie wykluczano pacjentów z uwagi na współistniejące schorzenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zdefiniowano</li> </ul>
<i>Caspard 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci, które otrzymały szczepionkę LAIV pomiędzy 1 września 2013 i 31 marca 2014 i pomiędzy 1 września 2014 i 31 marca 2015</li> <li>• Dzieci w wieku 2 do 17 lat w momencie szczepienia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zdefiniowano</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność <math>\geq 1</math> czynnika podwyższonego ryzyka (określone zgodnie z definicjami przyjętymi przez PRISMS w Uniwersytecie w Nottingham, zaczerpnięte z wykazu poważnych chorób medycznych, wyszczególnionych w corocznych listach NHS)</li> </ul>	
<i>Cross 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Włączano osoby zarejestrowane w bazie <i>Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Center (RSC)</i>, którzy otrzymali szczepienie przeciw grypie w jakimkolwiek sezonie grypowym (zdefiniowanym jako okres między 1 września do 30 kwietnia) w latach 2010-2018</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczano pacjentów w wieku <math>&gt; 100</math> lat bądź uczestniczących w którymkolwiek programie nadzoru EMA</li> <li>Nie uwzględniono także szczepień wykonanych monowalentną szczepionką przeciw pandemicznej grypie</li> </ul>
<i>Haber 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do analizy włączano wszystkie wpisy w rejestrze <i>VEARS (Vaccine Adverse Event Reporting System)</i> dotyczące szczepionek QLAIV, które w płynęły w okresie od 1 lipca 2013 do 31 sierpnia 2014 z oraz dotyczące TLAIV, które wpłynęły w latach 2010-2013</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zdefiniowano</li> </ul>
<i>Mallory 2018-2/2</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek 2-6 lat</li> <li>Szczepienie QLAIV w sezonie 2014-2015</li> <li>Nie wykluczano pacjentów z uwagi na współistniejące schorzenia (w tym umiarkowaną do ciężkiej astmę), pod warunkiem braku hospitalizacja w ciągu roku poprzedzającego szczepienie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zdefiniowano</li> </ul>
<i>McNaughton 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dzieci i nastolatki w wieku 2-17 lat, którym podano szczepionkę QLAIV (grupa ekspozycji) w ośrodkach uczestniczących w badaniu</li> <li>Włączano również osoby szczepione ze schorzeniami towarzyszącymi, który przyjmowali lekarstwa lub otrzymali inną szczepionkę tego samego dnia lub w okresie do 1 miesiąca od podania QLAIV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zdefiniowano</li> </ul>
<i>Stockwell 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dzieci w wieku 24-59 miesięcy szczepione LAIV lub IIV w sezonie 2013-2014 lub na początku roku 2013</li> <li>Posiadanie przez opiekuna telefonu komórkowego zdolnego do odbierania i wysyłania wiadomości tekstowych</li> <li>Opiekun porozumiewający się w języku angielskim lub hiszpańskim</li> <li>Otrzymanie innych szczepionek nie stanowiło kryteriów wykluczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekłe schorzenia będące przeciwwskazaniem do szczepienia LAIV (z wyjątkiem astmy/świstów oddechowych w wywiadzie)</li> <li>Stosowanie doustnych lub innych systemowych kortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca</li> <li>Stosowanie wziewnych kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni poprzedzających szczepienie</li> <li>Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> w momencie szczepienia</li> <li>Stosowanie leków przeciwgorączkowych na 6 godzin przed planowanym szczepieniem</li> <li>Deklarowanie chęci użycia leków przeciwgorączkowych</li> <li>Niezdolność opiekuna do odczytywania przesyłanych wiadomości tekstowych</li> <li></li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Stockwell 2017a</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci w wieku 2-11 lat otrzymujące pierwsze lub drugie szczepienie przeciw grypie w danym sezonie</li> <li>• Posiadanie przez opiekuna telefonu komórkowego zdolnego do odbierania i wysyłania wiadomości tekstowych</li> <li>• Opiekun porozumiewający się w języku angielskim lub hiszpańskim (lokalizacja CUMC) lub angielskim (lokalizacja BMC)</li> <li>• Otrzymanie innych szczepionek nie stanowiło kryteriów wykluczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakakolwiek przewlekła choroba uważana za przeciwskazanie lub środek ostrożności przed zastosowaniem LAIV (z wyj. astmy/świszczącego oddechu w wywiadzie)</li> <li>• Zaostrzenie astmy aktualne lub w okresie poprzednich &lt;2 tygodni</li> <li>• Stosowanie doustnych lub innych systemowych sterydów w okresie poprzednich 2 tygodni</li> <li>• Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> w czasie szczepienia</li> <li>• Podanie leku przeciwgorączkowego w czasie 6 godzin przed szczepieniem lub zamiar profilaktycznego podania leków przeciwgorączkowych</li> <li>• Niezdolność opiekuna do odczytywania lub wysyłania przesyłanych wiadomości tekstowych</li> <li>• Rodzeństwo lub dziecko już włączone w którymś sezonie</li> <li>•</li> </ul>

W trzech analizowanych próbach włączano zarówno dorosłych, jak i dzieci: *Baxter 2017*, gdzie uwzględniono osoby w wieku 2-49 lat (ale przedstawiono osobne dane dla populacji w wieku 5-8 lat i 9-17 lat) oraz *Cross 2020* i *Haber 2015*, w których uwzględniono wszystkie wpisy, bez względu na wiek, z odpowiednio baz danych *Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Center (RSC)* dotyczące jakichkolwiek szczepień przeciw grupie w latach 2010-2018 oraz *VEARS (Vaccine Adverse Event Reporting System)* dotyczące szczepionek QLAIIV, które w płynęły w okresie od 1 lipca 2013 do 31 sierpnia 2014 z oraz dotyczące TLAIIV, które wpłynęły w latach 2010-2013 (w publikacjach podano jednak wyniki odpowiednio dla dzieci [donosowe LAIV zostały dopuszczone na terenie Wielkiej Brytanii dla dzieci od sezonu grypowego 2013-2014] oraz osób w wieku 2-17 lat). W pozostałych próbach włączano tylko dzieci: w wieku 2-17 lat w *Caspard 2018* i *McNaughton 2016* (zaprezentowano też osobne wyniki dla dzieci w wieku 5-10 lat i 11-17 lat), w wieku 2-11 lat w *Stockwell 2017a*, w wieku 2-6 lat w *Mallory 2018-2/2* i 2-5 lat (24-59 miesięcy) w *Stockwell 2017*.

Ogółem, w każdym z badań uwzględniono osoby otrzymujące szczepionkę QLAIIV, a w przypadku prób gdzie wyróżniono grupy kontrolne także pacjentów otrzymujących szczepionki inaktywowane. Dodatkowo w badaniu *Baxter 2017* i *Caspard 2018* uwzględniono również pacjentów nieszczepionych. W próbie *Baxter 2017* grupy kontrolne były dobrane do włączonych pacjentów z dopasowaniem dla każdej uwzględnianej osoby pod względem wieku oraz ośrodka badawczego. Dodatkowo, osoby przydzielane

jako kontrola dla dzieci w wieku 2-4 lat musiały być urodzone w obrębie jednego kwartału w porównaniu do dopasowywanej osoby, a osoby w wieku 4 lat i więcej – w obrębie 1 roku. Nieszczepioną kontrolę wyłoniono spośród osób uwzględnionych w planie ubezpieczeniowym w tym samym miesiącu co osoba badana, którzy nie otrzymali szczepienia w trakcie sezonu 2013-2014. Okres obserwacji dla takich osób rozpoczął się w tym samym momencie, co osób szczepionych QLAIV. Z uwagi na sposób zbierania danych w badaniach *Stockwell 2017* i *Stockwell 2017a* (przez wiadomości SMS), opiekunowie dzieci biorących udział w badaniu musieli posiadać telefon komórkowy zdolny do odbierania i wysyłania wiadomości tekstowych, a także musieli porozumiewać się w języku angielskim lub hiszpańskim.

Kryteriów wykluczenia nie przedstawiono w badaniach *Baxter 2017*, *Caspard 2018*, *Haber 2015*, *Mallory 2018-2/2* i *McNaughton 2016*. W próbach *Baxter 2017*, *McNaughton 2016* oraz *Mallory 2018-2/2* zaznaczono, że nie wykluczano pacjentów z uwagi na występujące u nich choroby współtowarzyszące (w ostatniej próbie wskazano, że nie mogły być one przyczyną hospitalizacji w ciągu roku poprzedzającego szczepienie). Natomiast w próbie *Caspard 2018* podano, że u pacjentów musiał występować co najmniej jeden czynnik podwyższonego ryzyka. Odmienne podejście zastosowano w badaniach *Stockwell 2017* i *Stockwell 2017a*, z udziału w których dyskwalifikowane były osoby z przewlekłą chorobą uznawaną za przeciwwskazanie lub środek ostrożności przed zastosowaniem LAIV (z wyjątkiem astmy/świszczącego oddechu w wywiadzie, choć w drugiej próbie kryterium wykluczenia stanowiło aktualne zaostrzenie astmy lub w okresie mniej niż 2 tygodni przed szczepieniem). Ponadto w obu tych badaniach wykluczono osoby stosujące systemowe kortykosteroidy w ciągu miesiąca poprzedzającego szczepienie, a w próbie *Stockwell 2017* również wziewnych kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni przed szczepieniem. Wykluczono również osoby z gorączką  $\geq 38$  °C w momencie szczepienia, dzieci otrzymujące leki przeciwgorączkowe na 6 godzin przed planowanym szczepieniem oraz dzieci, których opiekunowie deklarowali chęć stosowania u nich leków przeciwgorączkowych. W badaniach zaznaczono, że otrzymywanie innych szczepionek nie stanowiło kryteriów wykluczenia. Kryteria wykluczenia określono także w próbie *Cross 2020* – obejmowały one wiek pacjentów  $> 100$  lat, uczestnictwo w którymkolwiek programie nadzoru EMA czy szczepienia wykonane monowalentną szczepionką przeciw pandemicznej grypie.

### 7.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W dwóch analizowanych badaniach nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat uwzględnionych pacjentów. W badaniu *Baxter 2017* nie podano szczegółów odnośnie podgrupy dzieci w wieku 5-8 i 9-17 lat, poza informacją o ich liczebności: odpowiednio 18356/62040 (29%) w grupie QLAIV,

16314/57185 (29%) w grupie IIV oraz 18302/61803 (30%) w grupie nieszczepionej oraz 24655/62040 (40%) w grupie QLAIV, 23493/57185 (41%) w grupie IIV oraz 24574/61803 (40%). Informacje odnośnie charakterystyk wyjściowych w całej analizowanej populacji próby również były szczątkowe – przedstawiono jedynie rozkład płci (zbliżony do 50% dla chłopców i dziewczynek) oraz oszacowanie intensywności korzystania z zasobów służby zdrowia (wysoka, definiowana jako  $\geq 2$  wizyty w ciągu ostatniego półrocza oraz niska, czyli  $\leq 1$  wizyty), która była w większości przypadków niska (63-73%, zależnie od grupy). Z kolei w próbie *Cross 2020* szczegółowe charakterystyki podano łącznie dla wszystkich analizowanych w niej szczepionek z podziałem na poszczególne sezony grypowe – łącznie włączono w nim 848375 pacjentów, którzy między rokiem 2010, a 2018 otrzymali łącznie 3121334 szczepień. Odnośnie szczepionek LAIV podano tylko, że odnaleziono 215826 przypadków takiego szczepienia. Zaznaczono też, że walentność szczepionki udało się ogółem w badaniu określić dla 77,2% analizowanych rekordów – szczepień QLAIV było 206245, a TLAIV tylko 2413.

Ponieważ w pozostałych próbach sposób prezentacji danych na temat charakterystyki wyjściowej pacjentów był bardzo różny, zdecydowano się przedstawić te informacje osobno dla każdej z prób w poniższych podrozdziałach.

#### 7.1.2.2.1 Badanie *Caspard 2018*

W badaniu *Caspard 2018* podano tylko charakterystyki wyjściowe grupy pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę LAIV (dane dla osób szczepionych QLAIV w sezonie 2014-2015 zebrano w tabeli poniżej). Szczepionkę QLAIV otrzymało 6745 dzieci, spośród których 12% było w wieku 2-4 lat, 37% w wieku 4-8 lat, a połowa (51%) w wieku 9-17 lat. Spośród nich chłopcy stanowili trochę ponad połowę, 58%. Najczęstszym dodatkowym schorzeniem stanowiącym czynnik zwiększonego ryzyka była astma (obecna u 74% osób), 12% dzieci miało przewlekłą chorobę serca, pozostałe schorzenia obecne były u niewielkiego odsetka osób. Do grupy QLAIV (N = 6745) dopasowano grupę osób nieszczepionych (N = 20163) i grupę osób szczepionych IIV (N = 6738).

Tabela 32. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania *Caspard 2018*.

Badanie <i>Caspard 2018</i> , QLAIV, N=6745		
Wiek [lata]	Płeć	Czynniki wysokiego ryzyka
% (n)	% (n)	% (n)
2-3: 12% (799)	męska: 58% (3893) żeńska: 42% (2852)	astma: 74% (5016)
4-8: 37% (2533)		mukowiscydoza: 1% (47)
9-17: 51% (3413)		wrodzone nieprawidłowości płuc: <1% (23)
		inne przewlekłe choroby układu oddechowego: 1% (39)
		przewlekła choroba serca: 12% (799)
		przewlekła choroba nerek: 1% (88)
		niedokrwistość sierpowata: 1% (90)
		zaburzenia białych krwinek: <1% (24)
		zaburzenia immunosupresyjne (z wyj. nowotworów złośliwych): 2% (119)
		nowotwory : 1% (95)
		cukrzyca: 4% (304)
		zaburzenia metabolizmu lipidów: <1% (7)
		porażenie mózgowe: 2% (137)
		zespół Downa: 1% (98)
		przewlekła choroba wątroby: <1% (8)
		przewlekła choroba neurologiczna: 2% (131)
		dowolne przewlekłe schorzenie leczone aspiryną: <1% (18)
		ciąża: <1% (1)

#### 7.1.2.2.2 Badanie *Haber 2015*

W trakcie sezonu 2013-2014 do rejestru VAERS zgłoszono ogółem 928 raportów dla szczepionki QLAIV: 779 dotyczyło osób w wieku 2-49 lat, spośród nich 599 (77%) raportów u dzieci w wieku 2-17 lat (uwzględniały 31 raportów o ciężkich zdarzeniach nie prowadzących do zgonu [ang. *non-death serious reports*] i jeden dotyczący zgonu), a 180 (23%) u osób dorosłych (18-49 lat) (9 raportów o ciężkich zdarzeniach nie prowadzących do zgonu i brak dotyczących zgonów). Ponadto do rejestru VAERS zgłoszono 100 raportów, w których QLAIV podawano osobom spoza rekomendowanego zakresu wiekowego (< 2 lat i > 49 lat) i 49 raportów, dla których wiek osób nie był znany. W sezonie 2013-2014 około 12,7 milionów dawek szczepionki QLAIV została dostarczona do użycia w USA. Charakterystykę populacji dzieci w raportach dla QLAIV (sezon 2013=2014) i TLAIV (trzy poprzednie sezony) przedstawiono w poniższej tabeli.

Charakterystyka populacji była porównywalna w grupie QLAIV i TLAIV. Odsetek płci męskiej wynosił prawie 50%. Mediana wieku wyniosła 7 i 6 lat odpowiednio dla szczepionek QLAIV i TLAIV. Ciężkie (serious) zdarzenia zgłoszono w 5% raportów dla QLAIV i 8% raportach dla TLAIV, a mediana czasu od podania

szczepionki do wystąpienia AEs wyniosła 0 dni. Wśród AEs uwzględnionych w charakterystyce populacji po podaniu QLAIV częściej występowały: kaszel, pokrzywka oraz wymioty. Po podaniu TLAIV znacznie częściej zgłaszano brak AEs, gorączkę oraz ból głowy.

Tabela 33. Charakterystyka populacji w wieku 2-17 lat w raportach, które wpłynęły do sytemu VAERS w badaniu *Haber 2015*.

Parametr	QLAIV, raporty z lat 2013-2014, N=599	TLAIV, raporty z lat 2010-2013, N=1427
Liczba chłopców, n (%)	293 (49%)	668 (47%)
Ciężkie (z ang. <i>serious</i> )	32 (5%) <sup>†</sup>	80 (6%) <sup>^</sup>
Mediana wieku (zakres) [lata]	7 (2-17)	6 (2-17)
Mediana czasu od szczepienia do wystąpienia AEs (zakres) [dni]	0 (0-143)	0 (0-280)
LAIV podana osobno, n %	468 (78%)	1002 (70%)
Najczęstsze zdarzenia wg Med-DRA, n (%)	podanie przeterminowanego leku: 197 (42%) gorączka: 63 (13%) kaszel: 39 (13%) pokrzywka: 31 (7%) wymioty: 27 (6%)	brak AEs: 358 (36%) podanie przeterminowanego leku: 327 (33%) gorączka: 192 (19%) kaszel: 93 (9%) ból głowy: 82 (8%)

<sup>†</sup> w tym jeden zgon po podaniu QLAIV;

<sup>^</sup> w tym 4 zgony po podaniu TLAIV.

### 7.1.2.2.3 Badanie *Mallory 2018-2/2*

Dane odnośnie charakterystyki wyjściowej ocenianych dzieci przedstawiono w badaniu *Mallory 2018-2/2* zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa dzieci uwzględnionych w badaniu *Mallory 2018-2/2*.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów	QLAIV (N=100)
Średni wiek (SD) [lata]	4,2 (1,4)
Płeć męska, n (%)	45 (45,0%)
1 dawka szczepionki, n (%)	94 (94,0%)
2 dawki szczepionki, n (%)	6 (6,0%)
Schorzenia występujące przed szczepieniem, n (%)	25 (25,0%)

W badaniu uwzględniono 100 dzieci w wieku 2-6 lat, przy czym średnia wieku wyniosła 4,2 (SD: 1,4) lat i uwzględniono 45 (45%) chłopców. Większość dzieci otrzymywała tylko 1 dawkę szczepionki (94%) z uwagi na wcześniejsze szczepienie przeciwko grypie, natomiast 6 (6%) dzieci wcześniej nieszczepionych otrzymało dwie dawki. U 25 (25%) dzieci stwierdzono schorzenia występujące przed leczeniem,



wśród których najczęściej obserwowano astmę (14%), alergiczny nieżyt nosa (5%) oraz zapalenie skóry (5%).

#### 7.1.2.2.4 Badanie *McNaughton 2016*

Dane na temat charakterystyk wyjściowych z próby *McNaughton 2016* przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej. W badaniu tym uwzględniono łącznie 385 pacjentów, z czego 46,8% stanowili mężczyźni. Mediana wieku włączonych osób wynosiła 4 (IQR: 3-9) – dla kobiet wynosiła ona 5 lat (IQR: 3-9), a dla mężczyzn 4 (IQR: 3-9). 5 dzieci otrzymało inne szczepienie w tym samym dniu lub w ciągu miesiąca przed otrzymaniem QLAIV. Najczęstszą współwystępującym schorzeniem przed badaniem była astma (22,1%).

Tabela 35. Charakterystyka wyjściowa dzieci i młodzieży uwzględnionych w badaniu *McNaughton 2016*.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów	QLAIV (N=385)
Liczba mężczyzn (%)	180 (46,8%)
Mediana wieku (IQR) [lata]	4 (3-9)
<b>Inne szczepienie</b>	
Inne szczepienie w tym samym dniu co szczepienie QLAIV	5 (1,3%)
Inne szczepienie w ciągu miesiąca przed otrzymaniem QLAIV	5 (1,3%)
<b>Schorzenie współwystępujące przed badaniem</b>	
Astma	85 (22,1%)
Cukrzyca	2 (0,5%)
Choroba serca	2 (0,5%)
Przewlekła choroba nerek	1 (0,3%)
Immunosupresja	1 (0,3%)
Umiarkowana/ciężka choroba wątroby	0 (0%)
Zaburzenia krwi	0 (0%)
<b>Leki</b>	
Przyjmowane leki w czasie szczepienia	92 (23,9%)
Zmiany w lekach po szczepieniu	5 (1,3%)

#### 7.1.2.2.5 Badanie *Stockwell 2017*

Kolejna tabela prezentuje informacje o wyjściowej charakterystyce klinicznej i demograficznej pacjentów włączonych do badania *Stockwell 2017*.

Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa dzieci uwzględnionych w badaniu *Stockwell 2017*.

Przykładowa kolumna	QLAIV (N=226)	IIV (N=314)	TIV (N=211)	QIV (N=98)
<b>Wiek dzieci, n (%) [miesiące]; p &lt; 0,01</b>				
24-35	54 (23,9%)	135 (43,0%)	130 (61,6%)	0 (0,0%)
36-47	85 (37,6%)	85 (27,1%)	45 (21,3%)	40 (40,8%)
48-59	87 (38,5%)	94 (29,9%)	36 (17,1%)	58 (59,2%)
<b>Płeć, n (%); p = 0,07</b>				
Dziewczynki	128 (56,6%)	141 (44,9%)	96 (45,5%)	43 (43,9%)
Chłopcy	98 (43,4%)	173 (55,1%)	115 (54,5%)	55 (56,1%)
<b>Rasa/pochodzenie etniczne; n (%), p = 0,6</b>				
Latynoska	203 (89,8%)	256 (81,5%)	176 (83,4%)	75 (76,5%)
Czarna, nie latynoska	18 (8,0%)	47 (15,0%)	33 (15,6%)	14 (14,3%)
Biała, nie latynoska	1 (0,4%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	2 (2,0%)
Inna, nie latynoska	4 (1,8%)	9 (2,9%)	2 (1,0%)	7 (7,1%)
<b>Rodzaj ubezpieczenia, n (%); p &lt; 0,001</b>				
Prywatne	2 (0,9%)	23 (7,3%)	16 (7,6%)	7 (7,1%)
Medicaid/SCHIP	220 (97,3%)	282 (89,8%)	188 (89,1%)	89 (90,8%)
Brak ubezpieczenia	4 (1,8%)	9 (2,9%)	7 (3,3%)	2 (2,0%)
<b>Wysokie ryzyko powikłań grypy, n (%); p &lt; 0,001</b>				
Nie	223 (98,7%)	272 (86,6%)	194 (91,9%)	74 (75,5%)
Tak	3 (1,3%)	42 (13,4%)	17 (8,1%)	24 (24,5%)
<b>Wcześniejsze szczepienie, n (%); p = 0,58</b>				
Tak	220 (97,3%)	303 (96,5%)	202 (95,7%)	96 (98,0%)
Nie	6 (2,7%)	11 (3,5%)	9 (4,3%)	2 (2,0%)
<b>Sprawność posługiwania się językiem angielskim przez opiekuna, n (%); p = 0,1</b>				
Bardzo dobra do dobrej	143 (63,3%)	223 (71,0%)	151 (71,6%)	69 (70,4%)
Umiarkowana do słabej	73 (32,3%)	84 (26,8%)	55 (26,1%)	27 (27,6%)
Brak znajomości angielskiego	10 (4,4%)	7 (2,2%)	5 (2,4%)	2 (2,0%)
<b>Preferowany język wiadomości przez opiekuna, n (%); p = 0,2</b>				
Hiszpański	121 (53,5%)	136 (43,3%)	94 (44,5%)	38 (38,8%)
Angielski	105 (46,5%)	178 (56,7%)	117 (55,5%)	60 (61,2%)
<b>Wykształcenie opiekuna, n (%); p = 0,22</b>				
Poniżej szkoły średniej	32 (14,2%)	61 (19,4%)	38 (18,0%)	21 (21,4%)
Szkoła średnia lub równoważna	81 (35,8%)	114 (36,3%)	79 (37,4%)	33 (33,7%)

Przykładowa kolumna	QLAIV (N=226)	IIV (N=314)	TIV (N=211)	QIV (N=98)
College	113 (50,0%)	139 (44,3%)	94 (44,6%)	44 (44,9%)
<b>Plan telefoniczny wiadomości tekstowych, n (%); p &gt; 0,99</b>				
Nielimitowane	17 (7,5%)	24 (7,6%)	16 (7,6%)	8 (8,2%)
Litowane, lub płatne za wiadomość	209 (92,5%)	289 (92,0%)	194 (91,9%)	90 (91,8%)
Nie wiadomo	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
<b>Częstość użycia wiadomości tekstowych przez opiekuna wyjściowo, n (%); p = 0,80</b>				
Tygodniowo	222 (98,2%)	310 (98,7%)	209 (99,1%)	96 (98,0%)
Co parę tygodni lub miesięcy	3 (1,3%)	3 (1,0%)	2 (0,9%)	1 (1,0%)
Nigdy nie korzystano z wiadomości tekstowych	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Brak danych	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

W badaniu *Stockwell 2017* uwzględniono dzieci w wieku od 24 do 59 miesięcy. Ogółem, większy odsetek dzieci w wieku 24-35 miesięcy otrzymał szczepionkę inaktywowaną, w porównaniu do QLAIV: 43,0% vs 23,9%, natomiast pozostałe grupy wiekowe były nieco bardziej zbliżone, choć w grupie QLAIV przeważnie odsetek szczepionych był wyższy o 10 punktów procentowych: 37,6% vs 27,1% dla grupy 36-47 miesięcy oraz 38,5% vs 29,9% dla grupy 48-59 miesięcy. W porównaniu do grupy szczepionej IIV, w grupie QLAIV uwzględniono nieco więcej dziewczynek (56,6% vs 44,9%), oraz nieco mniej chłopców (43,4% vs 55,1%). Znaczna większość dzieci uwzględniona w badaniu miała pochodzenie latynoskie – 89,8% w grupie QLAIV oraz 81,5% w grupie IIV. Podobnie, większość (ponad 90%) dzieci była ubezpieczona w ramach programu Medicaid lub SCHIP (ang. *State Children's Health Insurance Program*). W badaniu rozpatrywano również ryzyko komplikacji w wyniku ewentualnego zachorowania na grypę i większość pacjentów było ono niskie – odnotowano jednak dysproporcję w tym ryzyku pomiędzy grupami szczepień: w przypadku QLAIV dzieci z wysokim ryzykiem powikłań pogrypowych stanowiły jedynie 1,3% grupy szczepionej tą szczepionką, podczas gdy w grupie IIV odsetek ten wyniósł 13,4%. Niemal wszystkie dzieci (około 97%) otrzymywały już wcześniej szczepionki przeciwko grypie i odsetek dzieci wcześniej szczepionych/nieszczepionych był dobrze zbalansowany pomiędzy grupą QLAIV a grupą IIV. Autorzy przedstawili również informacje odnośnie opiekunów dzieci – rozpatrywano ich wykształcenie, zdolność do posługiwania się językiem angielskim, oraz dane dotyczące sposobu korzystania z wiadomości SMS, które były podstawowym narzędziem zbierania danych w badaniu. Większość opiekunów miała wykształcenie na poziomie College'u, posługiwała się bardzo dobrze angielskim, choć preferowanym językiem

wiadomości był w równym stopniu angielski, jak hiszpański. Znaczna większość (ponad 98%) opiekunów posługiwała się wiadomościami SMS przynajmniej raz w tygodniu.

W badaniu *Haber 2015* włączano do badania zgłoszenia wpływające do bazy VAERS zarówno od dzieci jak i od dorosłych, przedstawiono jednak osobno charakterystykę populacji oraz wyniki dla grupy wiekowej 2-17 lat. Charakterystyka populacji w raportach, które wpłynęły do sytemu VAERS w badaniu *Haber 2015* była porównywalna w grupie QLAIV i TLAIV. Wśród AEs uwzględnionych w charakterystyce populacji po podaniu QLAIV częściej występowały: kaszel, pokrzywka oraz wymioty. Po podaniu TLAIV znacznie częściej zgłaszano brak AEs, gorączkę oraz ból głowy.

#### 7.1.2.2.6 Badanie *Stockwell 2017a*

Do badania *Stockwell 2017a* włączono 268 dzieci i ich rodziców/opiekunów prawnych, 168 w sezonie 2014-2015 i 100 w sezonie 2015-2016. Większość dzieci (72,9%) otrzymało szczepionkę inaktywowaną (QIV). Wyjściowe charakterystyki demograficzne różniły się dla ośrodków rekrutacyjnych. Odsetek dzieci z astmą/reaktywną chorobą dróg oddechowych /nawracającym świszczącym oddechem w wywiadzie wyniósł 32,5% w sezonie 2014-2015 i 69,0% w sezonie 2015-2016. U prawie połowy dzieci (131, 49,2%) stwierdzono astmę/reaktywną chorobą dróg oddechowych /nawracające świsty. Prawie wszystkie dzieci z astmą otrzymały QIV. Ponad 90% dzieci z rozpoznaną astmą/reaktywną chorobą dróg oddechowych /nawracającymi świstami (105/112, 93,8%) miało zgłoszonych przez rodziców użycie leków stosowanych w astmie w okresie poprzednich 12 miesięcy. W poniższej tabeli przedstawiono wyjściową charakterystykę włączonej populacji.

Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania *Stockwell 2017a*.

Charakterystyka, n (%)	Sezon		Ogółem	Lokalizacja		Ocena istotności
	2014-2015	2015-2016		CUMC	BMC	
	N=166	N=100	N=266	N=116	N=150	
Płeć						
męska	95 (57,2%)	55 (55,0%)	150 (56,4%)	66 (56,9%)	84 (56,0%)	p=0,88
żeńska	71 (42,8%)	45 (45,0%)	116 (43,6%)	50 (43,1%)	66 (44,0%)	
Wiek						
2 do <5 lat	75 (45,2%)	28 (28,0%)	103 (38,7%)	54 (46,6%)	49 (32,7%)	p=0,002
5 do <8 lat	47 (28,3%)	25 (25,0%)	72 (27,1%)	36 (31,0%)	36 (24%)	
8 do <12 lat	44 (26,5%)	47 (47,0%)	91 (34,2%)	26 (22,4%)	65 (43,3%)	
Pochodzenie etniczne						

Charakterystyka, n (%)	Sezon		Ogółem N=266	Lokalizacja		Ocena istotności
	2014-2015	2015-2016		CUMC	BMC	
	N=166	N=100		N=116	N=150	
Latynoskie	101 (60,8%)	14 (14,0%)	115 (43,2%)	126 (84,0%)	24 (16,0%)	p<0,001
Rasa						
czarna/Afroamerykanie	27 (16,3%)	6 (6,0%)	33 (12,4%)	23 (19,8%)	10 (6,7%)	p<0,001
biała	70 (42,2%)	84 (84,0%)	154 (57,9%)	26 (22,4%)	128 (85,3%)	
azjatycka	1 (0,6%)	1 (1,0%)	2 (0,8%)	1 (0,9%)	1 (0,7%)	
Rdzenni Amerykanie	4 (2,4%)	1 (1,0%)	5 (1,9%)	4 (3,4%)	1 (0,7%)	
mieszana	40 (24,1%)	7 (7,0%)	47 (17,7%)	38 (32,8%)	9 (6,0%)	
inna	24 (14,5%)	1 (1,0%)	25 (9,4%)	24 (20,7%)	1 (0,7%)	
Astma w wywiadzie	62 (37,3%)	69 (69,0%)	131 (49,2%)			
w okresie ≤12 mies.	48 (28,9%)	64 (64,0%)	112 (42,1%)		bd.	
w okresie >12 mies.	14 (8,4%)	5 (5,0%)	19 (7,1%)			
Język podstawowy						
angielski	108 (65,1%)	0 (0%)	58 (21,8%)	58 (50,0%)	150 (100%)	p<0,001
hiszpański	58 (34,9%)	100 (100%)	208 (78,2%)	58 (50,0%)	0	
Ubezpieczenie zdrowotne						
prywatne	24 (14,5%)	39 (39,0%)	63 (23,7%)	5 (4,3%)	58 (38,7%)	p<0,001
publiczne	141 (84,9%)	60 (60,0%)	201 (75,6%)	111 (95,7%)	90 (60,0%)	
brak	1 (0,6%)	1 (1,0%)	2 (0,8%)	0 (0%)	2 (1,3%)	
Nieograniczony plan wiadomości tekstowych	153 (93,9%)	98 (98,0%)	251 (95,4%)	103 (91,2%)	148 (98,7%)	p=0,004
Codziennie odbierane SMSy	158 (95,8%)	100 (100%)	258 (97,4%)	108 (93,9%)	150 (100%)	p=0,00
Wykształcenie rodzica/opiekuna prawnego						
poniżej średniego ( <i>Less than High School</i> )				25 (21,6%)	20 (13,3%)	p=0,2
średnie ( <i>High School</i> )				35 (30,2%)	50 (33,3%)	
przynajmniej rozpoczęte wyższe ( <i>At least Some College/Vocational School</i> )				56 (48,3%)	80 (53,3%)	
Typ szczepionki						
QLAIV	54 (32,5%)	18 (18,0%)	72 (27,1%)			
QIV	112 (67,5%)	82 (82,0%)	194 (72,9%)			bd.
Skojarzenie szczepienia przeciw grypie z innym szczepieniem						
tylko QLAIV	41 (75,9%)	12 (66,7%)	53 (73,6%)			
QLAIV + inne szczepienie	13 (24,1%)	6 (33,3%)	19 (26,4%)			bd.
tylko QIV	87 (77,7%)	62 (75,6%)	149 (76,8%)			

Charakterystyka, n (%)	Sezon		Ogółem	Lokalizacja		Ocena istotności
	2014-2015	2015-2016		CUMC	BMC	
	N=166	N=100	N=266	N=116	N=150	
QIV + inne szczepienie	25 (22,3%)	20 (24,4%)	45 (23,2%)			

### 7.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Kolejna tabela podsumowuje procedury, które zostały zastosowane u osób biorących udział w poszczególnych badaniach.

Tabela 38. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach bez randomizacji oceniających bezpieczeństwo.

Badanie	Sezon grypy	LAIV	Kontrola
<i>Baxter 2017</i>	2013-2014	Szczepionka QLAIV (FluMist, MedImmune, Gaithersburg, MD, USA)	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) Brak szczepienia
<i>Caspard 2018</i>	2014-2015	Szczepionka QLAIV (Fluenz Tetra)	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) Brak szczepienia
<i>Cross 2020</i>	2010-2018	Szczepionki donosowe, wśród której wyróżniono QLAIV (większość analizowanych przypadków, w tym produkowana przez firmę AstraZeneca) i LAIV	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV)
<i>Haber 2015</i>	2013-2014 dla QLAIV, 2010-2013 dla TLAIV	Szczepionka QLAIV	Trzywartentna żywa atenuowaną szczepionka przeciw grypie (TLAIV), stosowana w latach 2010-2013
<i>Mallory 2018-2/2</i>	2014-2015	A/H1N1: A/California/7/2009 A/H3N2: A/Texas/50/2012 B Victoria: B/Brisbane/60/2008 B Yamagata: B/Massachusetts/2/2012 Każda dawka zawierała $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU szczepu danego wirusa	Brak
<i>McNaughton 2016</i>	2014-2015	Szczepionka QLAIV (Fluenz Tetra)	
<i>Stockwell 2017</i>	2013-2014	W publikacji zaznaczono, że dzieci były szczepione szczepionkami QLAIV oraz TIV oraz QIV, przy czym ta ostatnia była stosowana jedynie u dzieci w wieku przynajmniej 3 lat.	
<i>Stockwell 2017a</i>	2014-2015 i 2015-2016	Szczepionka QLAIV	Inaktywowana czterowalentna szczepionka przeciw grypie (QIV)

Ogółem, wszystkie badania uwzględniały żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną (QLAIV), o składzie rekomendowanym przez WHO na dany sezon grypy na obszarze półkuli północnej – w czterech próbach zdefiniowano, że była to konkretnie czterowalentna szczepionka Flumist lub Fluenz lub produkowana przez firmę AstraZeneca (*Baxter 2017*, *Caspard 2018*, *Cross 2020* i *McNaughton 2016*).

W dwóch próbach przedstawiono informacje jedynie na temat szczepionek QLAIV. W pozostałych badaniach informacje dla tego rodzaju szczepionki przeciw grypie porównywano ogółem ze szczepionkami inaktywowanymi (IIV) – trzy- lub czterowalentne (TIV i/lub QIV), ale w próbach nie podano szczegółowych informacji na temat stosowanych szczepionek. Dodatkowo w próbach *Baxter 2017* i *Caspard 2018* uwzględniono również pacjentów nieszczepionych.

Najwięcej szczegółów odnośnie zastosowanego szczepienia przedstawiono w publikacji *Mallory 2018*, gdzie w próbie uwzględnianej w niniejszej analizie oceniano jedynie szczepionkę QLAIV. Szczepionka podawana w ramach tego badania zawierała  $10^{7,0\pm 0,5}$  FFU danego szczepu wirusa, rekomendowanego przez WHO na sezon 2014/2015: w przypadku linii AH1N1 szczep A/California/7/2009, dla linii AH3N2 A/Texas/50/2012 oraz w przypadku linii B Victoria szczep B/Brisbane/60/2008 oraz szczep B/Massachusetts/2/2012 dla linii B Yamagata.

#### 7.1.4 Bezpieczeństwo

W kolejnych rozdziałach zaprezentowano wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa odnalezione w analizowanych badaniach. Z uwagi na fakt, że w każdej z prób przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa w odmienny sposób (rozpatrując różne parametry i okresy czasowe obserwacji), postanowiono przedstawić podsumowanie każdego z badań osobno. Z badań, gdzie było to możliwe, zestawiano informacje na temat QLAIV z danymi dla IIV ogółem (z publikacji przedstawiano jedynie dane dla IIV ogółem, a nie takie, które prezentowały w danym badaniu wyniki oddzielnie dla poszczególnych preparatów szczepionek IIV o konkretnych nazwach handlowych, bez podania wyników zbiorczych dla tej grupy szczepionek). Wyniki prezentowano w takich podgrupach wiekowych, które uwzględniały ogółem wszystkie dzieci i młodzież analizowane w badaniach lub w przypadku braku takich danych z wyróżnieniem podgrup wiekowych, jeśli składały się one na całą populację dzieci < 18 lat. Jeśli w badaniach były dostępne dane dla pacjentów [REDACTED], także zostały one osobno przedstawione.

### 7.1.4.1 Badanie Baxter 2017

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa dla dzieci w wieku 5-8 i 9-17 lat z badania *Baxter 2017*. W badaniu tym zdefiniowano tzw. okresy ryzyka, różne dla poszczególnych zdarzeń, które przypadały na 0-3 dni po szczepieniu oraz 1-42 dni po szczepieniu. Częstość zdarzeń w tych okresach porównywano z okresami referencyjnymi, odpowiednio 7-9 oraz 43-48 dni po szczepieniu. Autorzy wyznaczyli HR dla danego zdarzenia wśród dzieci otrzymujących szczepionkę QLAIV w porównaniu do tych otrzymujących IIV oraz nieotrzymujących szczepienia (dopasowane grupy pacjentów) oraz HR w obrębie kohorty QLAIV porównujący częstość zdarzeń w okresie ryzyka z okresem referencyjnym.

Tabela 39. Wyniki oceny bezpieczeństwa (dzieci w wieku 5-8 lat i w wieku 9-17 lat) w badaniu *Baxter 2017*.

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji [dni]	HR (95% CI) w obrębie kohorty	HR (95% CI) vs dopasowani szczepieni IIV	HR (95% CI) vs dopasowani nieszczepieni
<b>Dzieci w wieku 5-8 lat</b>				
Nadwrażliwość	0-3	NO <sup>#</sup>	0,79 (0,24; 2,60)	1,68 (0,40; 7,04)
Drgawki	0-3	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1-42	0,85 (0,47; 1,55)	0,55 (0,39; 0,79)	0,76 (0,52; 1,10)
Świsty oddechowe	1-42	0,82 (0,59; 1,14)	0,74 (0,48; 1,15)	1,07 (0,68; 1,70)
Zespół Guillain-Barre	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
Objaw Bella	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
Zapalenie mózgu	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
Zapalenie nerwu	1-42	0,44 (0,17; 1,17)	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
Zapalenie naczyń krwionośnych	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
Hospitalizacja	1-42	0,17 (0,02; 1,44)	0,12 (0,03; 0,54)	0,14 (0,03; 0,63)
Hospitalizacja z powodu zdarzeń ze strony układu oddechowego	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
<b>Dzieci w wieku 9-17 lat</b>				
Nadwrażliwość	0-3	0,56 (0,18; 1,73)	0,64 (0,20; 1,97)	2,20 (0,42; 11,39)
Drgawki	0-3	NO <sup>1</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1-42	0,54 (0,26; 1,12)	0,57 (0,35; 0,93)	0,78 (0,46; 1,33)
Świsty oddechowe	1-42	1,55 (0,57; 4,17)	0,51 (0,27; 0,96)	0,66 (0,33; 1,30)
Zespół Guillain-Barre	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
Objaw Bella	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
Zapalenie mózgu	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>



Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji [dni]	HR (95% CI) w obrębie kohorty	HR (95% CI) vs dopasowani szczepieni IIV	HR (95% CI) vs dopasowani niezaszczepieni
Zapalenie nerwu	1-42	NO <sup>2</sup>		NO <sup>3</sup>
Zapalenie naczyń krwionośnych	1-42	NO <sup>4</sup>	NO <sup>4</sup>	NO <sup>4</sup>
Hospitalizacja	1-42	0,42 (0,16; 1,12)	0,77 (0,45; 1,30)	1,46 (0,77; 2,80)
Hospitalizacja z powodu zdarzeń ze strony układu oddechowego	1-42	NO <sup>4</sup>	0,78 (0,17; 3,47)	NO <sup>5</sup>

NO brak możliwości wykonania obliczeń;

# 5 przypadków w czasie pierwszych 3 dni vs 0 podczas okresu kontrolnego;

^ nie zidentyfikowano żadnych przypadków zdarzenia w czasie po podaniu szczepionki QLAIV;

1 2 przypadki drgawek/konwulsji podczas pierwszych 3 dni vs 0 podczas okresu kontrolnego;

2 2 przypadki zdarzenia w czasie po podaniu szczepionki QLAIV, brak przypadków w okresie kontrolnym;

3 2 przypadki zidentyfikowane po podaniu szczepionki QLAIV vs 0 wśród osób niezaszczepionych;

4 3 przypadki zdarzenia w czasie po podaniu szczepionki QLAIV, brak przypadków w okresie kontrolnym;

5 3 przypadki zidentyfikowane po podaniu szczepionki QLAIV vs 0 wśród osób niezaszczepionych.

Ogółem w badaniu *Baxter 2017* najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz świsty oddechowe. Nie wykazano, by ryzyko ich wystąpienia różniło się pomiędzy okresem ryzyka a referencyjnym w obrębie kohorty QLAIV, ale stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych w porównaniu ze szczepionkami IIV zarówno w podgrupie dzieci w wieku 5-8 lat, jak i 9-17 lat: HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,79) i HR = 0,57 (95% CI: 0,35; 0,93), a dla starszych analizowanych dzieci także w przypadku świstów oddechowych, HR = 0,51 (95% CI: 0,27; 0,96). Spośród pozostałych ocenianych zdarzeń, znamienne wyniki zaobserwowano jeszcze w przypadku ryzyka wystąpienia konieczności hospitalizacji, które było istotnie mniejsze w przypadku szczepionek QLAIV w podgrupie dzieci w wieku 5-8 lat w porównaniu do szczepionek IIV, jak i osób niezaszczepionych: HR = 0,12 (95% CI: 0,03; 0,54) i HR = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,63). W pozostałych porównaniach nie stwierdzono znamienych statystycznie HR wyznaczonych dla określonych porównań. Autorzy przeprowadzili również dodatkową analizę w podgrupie dzieci z astmą lub świstami oddechowymi w wywiadzie – w tej dodatkowej analizie stwierdzono, że ryzyko wystąpienia świstów oddechowych było istotnie niższe w porównaniu ze szczepieniem IIV, HR = 0,25 (95% CI: 0,04; 0,96) oraz podobne w odniesieniu do braku szczepienia, HR = 0,45 (95% CI: 0,06; 2,12). Dodatkowo autorzy podali, że nie stwierdzono żadnego przypadku narkolepsji/katalepsji w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji po podaniu QLAIV.

#### 7.1.4.2 Badanie *Caspar 2018*

W badaniu *Caspar 2018* dane dotyczące częstości hospitalizacji pozyskano z bazy danych NHS Hospital Episode Statistics (HES), które po zanonimizowaniu zostały przesłane do CPRD. Częstość hospitalizacji raportowano jako liczbę osób ze zdarzeniem w przeliczeniu na 1000 pacjento-lat. Ryzyko względne (RR) wystąpienia danego zdarzeń w grupie QLAIV w porównaniu do braku szczepienia oraz w porównaniu do

zastosowania szczepionki inaktywowanej (IIV) wraz z 95% przedziałem ufności (CI) obliczano za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Coxa.

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane dla drugiego sezonu grypowego (2014-2015), w którym dostępne były wyniki dla szczepionki QLAIV.

Tabela 40. Hospitalizacje ogółem i z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi; QLAIV vs brak szczepienia vs IIV; badanie *Caspard 2018*.

Sezon 2014-2015	Okres obserwacji	Częstość [na 1000 pacjento-lat] (95% CI)			RR (95% CI)	
		QLAIV, N=6745	brak szczepienia, N=20163	IIV, N=6738	QLAIV vs brak szczepienia	QLAIV vs IIV
Hospitalizacje ogółem		231 (198; 267) n=182 zdarzenia	251 (230; 273) n=518 zdarzeń	503 (455; 555) n=395 zdarzeń	0,90 (0,76; 1,07)	<b>0,42 (0,35; 0,51)</b>
Hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi	42 dni	98 (77; 122) n=77 zdarzeń	112 (98; 128) n=232 zdarzenia	199 (169; 232) n=156 zdarzeń	0,85 (0,65; 1,10)	<b>0,46 (0,35; 0,61)</b>
Hospitalizacje ogółem		178 (164; 193) n=575 zdarzeń	164 (164; 193) n=1242 zdarzenia	311 (155; 173) n=999 zdarzeń	1,08 (0,97; 1,20)	<b>0,53 (0,47; 0,59)</b>
Hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi	6 miesięcy	75 (66; 85) n=241 zdarzeń	74 (68; 80) n=558 zdarzeń	120 (108; 133) n=385 zdarzeń	1,01 (0,87; 1,18)	<b>0,59 (0,50; 0,70)</b>

W obu punktach obserwacji (42 dni i 6 miesięcy po podaniu szczepionki) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ryzyka hospitalizacji u osób, którym podano QLAIV wobec grupy nieszczepionej, natomiast w porównaniu do osób szczepionych szczepionką inaktywowaną wykazano istotnie mniejsze ryzyko hospitalizacji. W okresie 42 dni po dacie szczepienia ryzyko hospitalizacji ogółem w kohorcie QLAIV w porównaniu do kohorty IIV było o 58% mniejsze, RR = 0,42 (95% CI: 0,35; 0,51), a ryzyko hospitalizacji

z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi było o 54% mniejsze, RR = 0,46 (95% CI: 0,35; 0,61). W dłuższym okresie obserwacji, po 6 miesiącach, różnice były nieco mniejsze, jednak nadal silnie istotne statystycznie, RR = 0,53 (95% CI: 0,47; 0,59) dla hospitalizacji ogółem i RR = 0,59 (95% CI: 0,50; 0,70) dla hospitalizacji z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości hospitalizacji w obrębie kohorty QLAIV pomiędzy okresem zwiększonego ryzyka hospitalizacji (42 dni po podaniu szczepionki) a późniejszym okresem (dni 43-84). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Hospitalizacje – kohorta QLAIV, porównanie okresu zwiększonego ryzyka i okresu kontrolnego; badanie *Caspard 2018*.

Sezon 2014-2015 (N=6514†)	Częstość [na 1000 pacjento-lat] (95% CI)		RR (95% CI)
	Okres zwiększonego ryzyka (dni 0-42)	Okres kontrolny (dni 43-84)	
Hospitalizacje ogółem	232 (199; 269) n=178 zdarzeń	236 (203; 274) n=177 zdarzeń	1,00 (0,79; 1,26)
Hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi	99 (78; 124) n=76 zdarzeń	91 (70; 115) n=68 zdarzeń	1,12 (0,79; 1,60)

† liczba osób szczepionych LAIV, którzy ukończyli okres obserwacji dla dwóch wymaganych punktów czasowych (tj. do 84 dnia).

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

Tabela 42. Zgłoszenia do szpitala związane z innymi stanami medycznymi; badanie *Caspard 2018*.

Sezon 2014-2015	Okres obserwacji	Częstość [na 1000 pacjento-lat] (95% CI)			RR (95% CI)	
		QLAIV, N=6745	brak szczepienia, N=20163	IIV, N=6738	QLAIV vs brak szczepienia	QLAIV vs IIV
Reakcje nadwrażliwości	3 dni	27 (3; 98) n=2 zdarzenia	14 (3; 40) n=3 zdarzenia	41 (8; 119) n=3 zdarzenia	2,00 (0,26; 12,07)	0,66 (0,02; 2,60)
Napady padaczkowe/drgawki	42 dni	28 (17; 42) n=22 zdarzenia	17 (12; 24) n=36 zdarzeń	66 (49; 87) n=52 zdarzenia	1,65 (0,95; 2,80)	<b>0,42 (0,25; 0,69)</b>
Zapalenie naczyń		3 (0; 9) n=2 zdarzenia	1 (0; 4) n=3 zdarzenia	–	3,00 (0,20; 9,94)	–

### 7.1.4.3 Badanie *Cross 2020*

W badaniu *Cross 2020* podano informacje na temat przypadków reakcji anafilaktycznych oraz zespołu Guillaina-Barrégo w zależności od zastosowanego rodzaju szczepienia. Dla grupy LAIV (zarówno czterowalentnej, jak i trzywalentnej) nie stwierdzono żadnego z tych dwóch wymienionych AEs – większość odnotowano w grupie IIV lub nie był znany rodzaj szczepionki u osoby, w przypadku której je stwierdzono. Dane zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 43. Liczba reakcji anafilaktycznych oraz zespołu Guillaina-Barrégo, IIV vs LAIV; badanie *Cross 2020*.

Rodzaj szczepionki	IIV	LAIV	Nieznany
<b>Reakcje anafilaktyczne</b>			
Czterowalentna	16	0	250
Trzywalentna	229	0	
<b>Zespół Guillaina-Barrégo</b>			
Czterowalentna	2	0	135
Trzywalentna	129	0	

Ponadto w próbie przedstawiono także dane na temat zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AEIs, z ang. *adverse events of interest*), wykorzystując metodykę *self-controlled case series*, w której u każdej osoby definiuje się okres ekspozycji (od dnia zaszczepienia 0 do 7 dni po) i okres kontrolny (pozostały okres obserwacji) i porównuje częstość zdarzeń niepożądanych. Dane te przedstawiono jako względną częstość występowania [RI, z ang. *relative incidence*] z 95% CI, która określała częstość danego zdarzenia w okresie do 7 dni po zaszczepieniu w porównaniu do częstości tego zdarzenia w pozostałym okresie obserwacji powyżej 7 dni od szczepienia), w podziale na analizowane w próbie szczepionki

ogólnie określone jako preparaty donosowe, preparaty które miały przypisanego producenta – firmę AstraZeneca oraz ogólnie szczepionki QIV, prezentuje poniższa tabela.

Tabela 44. Względna częstość występowania AEIs; badanie *Cross 2020*.

Sezon grypowy/Rodzaj szczepionki	RI AEIs (95% CI)		
	Donosowe	AstraZeneca	QIV
2013-2014	1,84 (1,80; 1,89)	1,09 (0,98; 1,21)	bd.
2014-2015	1,80 (1,76; 1,85)	1,18 (1,09; 1,28)	bd.
2015-2016	2,03 (1,99; 2,08)	1,19 (1,11; 1,29)	2,06 (2,00; 2,11)
2016-2017	2,25 (2,20; 2,30)	1,26 (1,17; 1,36)	2,20 (2,15; 2,25)
2017-2018	2,11 (2,06; 2,16)	1,10 (1,02; 1,19)	2,19 (2,13; 2,27)
Wszystkie analizowane	2,03 (2,01; 2,05)	bd.	2,16 (2,13; 2,19)

Względna częstość występowania AEIs była porównywalna w analizie dla szczepionek donosowych oraz QIV i mieściła się w zależności od sezonu grypowego w zakresie odpowiednio 2,03-2,25 i 2,06-2,20 (sezony grypowe 2015-2018). Znacznie niższy RI odnotowano w ocenie tylko produktu firmy AstraZeneca – w analogicznych sezonach grypowych mieścił się on w zakresie 1,10-1,26. Dodatkowo autorzy publikacji podali, że zastosowanie szczepionek LAIV wiązało się ze zwiększoną częstością występowania gorączki, wysypki i objawów ze strony układu oddechowego i mniejszą w odniesieniu do zdarzeń związanych z układem mięśniowo-szkieletowym oraz następujących objawów: senności, zmęczenia, drażliwości, złego samopoczucia oraz bólu głowy.

#### 7.1.4.4 Badanie *Haber 2015*

W próbie *Haber 2015* porównywano bezpieczeństwo stosowania szczepionki żywej atenuowanej czterowalentnej przeciwko grypie (QLAIV) w porównaniu do szczepionki żywej atenuowanej trzywalentnej przeciwko grypie (TLAIV) na podstawie ilości zgłaszanych AEs, które wpłynęły do rejestru VEARS (Vaccine Adverse Event Reporting System) w sezonie grypowym 2013-2014 dla szczepionki QLAIV oraz w poprzednich sezonach grypowych 2010-2013 dla TLAIV.

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

Wśród ciężkich AEs (serious) nie prowadzących do zgonu po podaniu QLAIV w grupie wiekowej 2-17 lat najczęściej zgłaszano AEs z kategorii neurologicznej – 12 przypadków (39%), w tym dwa przypadki zespołu Guillain-Barré. Inne kategorie diagnostyczne, do których należała największa liczba zgłoszeń to AEs związane z układem oddechowym oraz inne AEs nie związane z zakażeniem.

Zespół Guillain-Barré wystąpił po podaniu QLAIV u 3-letniego chłopca zaszczepionego inną szczepionką miesiąc przed podaniem QLAIV (przeciwno wirusowemu zapaleniu wątroby typu A). Rozwój objawów nastąpił 9 dni po podaniu QLAIV i spełnił kryteria 1 stopnia rozpoznania zespołu Guillain-Barré wg Brighton Collaboration. Drugi przypadek zespołu Guillain-Barré po podaniu QLAIV wystąpił u 3-letniej dziewczynki z wywiadem w kierunku alergii na owoce morza, a objawy wystąpiły 7 dni po szczepieniu i spełniły kryteria 3 stopnia rozpoznania zespołu Guillain-Barré wg Brighton Collaboration.

Zidentyfikowano jedno zgłoszenie dotyczące drgawek gorączkowych u 5-letniej dziewczynki, które wystąpiły 2 dni po podaniu QLAIV. Nie stwierdzono przypadków reakcji anafilaktycznej po podaniu QLAIV w grupie wiekowej 2-17 lat.

Zidentyfikowano również zgłoszenia w grupie dzieci z historią astmy, nadreaktywności oskrzeli oraz występowania świsztów. Łącznie odnaleziono 27 zgłoszeń po podaniu QLAIV: 7 zgłoszeń dotyczyło dzieci w wieku 2-4 lat oraz 20 zgłoszeń dzieci w wieku 5-17 lat. 23 zgłoszenia uznano za nie-ciężkie (non-serious), a 4 zgłoszenia zaklasyfikowano jako ciężkie. Wśród ciężkich AEs 2 zgłoszenia dotyczyły zaostrzenia astmy, 1 zgłoszenie dotyczyło nadreaktywności oskrzeli oraz 1 ostrego wirusowego nieżytu żołądkowo-jelitowego.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania ciężkich (serious) AEs, zgonów oraz najczęstszych AEs wg MedDRA w grupie wiekowej 2-17 lat.

Tabela 45. Ciężkie (*serious*) AEs, zgony oraz najczęstsze AEs wg MedDRA w grupie wiekowej 2-17 lat w publikacji *Haber 2015*.

Kategorie diagnostyczne AEs		raporty dla QLAIV z lat 2013-2014, N=31	raporty dla TLAIV z lat 2010-2013, N=71
	ogółem	12 (39%)	21 (30%)
	drgawki	3	3
Neurologiczne	zespół Guillain-Barré	2	7
	porażenie Bella	–	–
	inne	7	11

Kategorie diagnostyczne AEs		raporty dla QLAIV z lat 2013-2014, N=31	raporty dla TLAIV z lat 2010-2013, N=71
	ogółem	6 (19%)	15 (21%)
Układ oddechowy	astma/świsty	3	8
	zapalenie płuc	1	2
	inne	2	5
	zgony	1*	3
Inne AEs nie związane z zakażeniem		6 (19%)	17 (24%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		1 (3%)	5 (7%)
Alergie		1 (3%)	5 (7%)
Inne AEs związane z zakażeniem		3 (10%)	2 (3%)
Zdarzenia mięśniowo-szkieletowe		–	3 (4%)
Zdarzenia psychiatryczne		–	1 (1%)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe		1 (3%)	2 (3%)
Reakcje miejscowe		1 (3%)	–
najczęstsze AEs, MedDRA, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ podanie przeterminowanego leku: 197 (42%)</li> <li>▪ gorączka: 63 (13%)</li> <li>▪ kaszel: 39 (13%)</li> <li>▪ pokrzywka: 31 (7%)</li> <li>▪ wymioty: 27 (6%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak AEs: 358 (36%)</li> <li>▪ podanie przeterminowanego leku: 327 (33%)</li> <li>▪ gorączka: 192 (19%)</li> <li>▪ kaszel: 93 (9%)</li> <li>▪ ból głowy: 82 (8%)</li> </ul>	

\* zgon 14-letniej dziewczynki, 44 dni po podaniu QLAIV z powodu powikłań guza OUN.

#### 7.1.4.5 Badanie Mallory 2018-2/2

W badaniu *Mallory 2018-2/2* bezpieczeństwo szczepienia oceniano w okresie 28 dni po szczepieniu – w tym czasie przynajmniej jedno AEs odnotowano u 42/100 (42,0%) dzieci, przy czym 2/6 (33,3%) dzieci otrzymujących 2 dawki szczepionki (z uwagi na brak wcześniejszego szczepienia) doświadczyło przynajmniej jednego AEs w okresie 28 dni po drugiej dawce. Obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodne nasilenie. Jedynym zdarzeniem występującym z częstością przynajmniej 5% było zapalenie śluzówki nosa oraz gardła, które odnotowano u 13% ocenianych dzieci. Nie odnotowano żadnego przypadku drgawek gorączkowych (ang. *febrile convulsions*). W trakcie badania nie odnotowano również żadnego przypadku ciężkiego (*serious*) zdarzenia niepożądanego, jak również przerwania planowanego szczepienia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem. U jednego dziecka po pierwszym szczepieniu odnotowano dwa zdarzenia: ból brzucha oraz biegunkę, które autorzy uznali za związane ze szczepieniem. W badaniu odnotowano też przypadek rumienia wielopostaciowego (o łagodnym charakterze) u 6-letniego chłopca po 26 dniach od szczepienia QLAIV (chłopiec otrzymywał już wcześniej

szczepionkę przeciw grypie i nie miał zaplanowanej kolejnej dawki). Zdarzenie to nie zostało uznane za związane z leczeniem i ustąpiło przed upływem 51 dni od szczepienia. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *Mallory 2018-2/2* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa szczepienia w badaniu *Mallory 2018-2/2*.

Oceniane zdarzenie	Po 1 dawce (N = 100), n (%)	Po 2 dawce (N = 6), n (%)
Przynajmniej jedno AE	42 (42,0%)	2 (33,3%)
AEs związane ze szczepionką <sup>^</sup>	1 (10%)	0 (0%)
SAEs, SAEs w okresie obserwacji, przewanie interwencji z powodu AEs, zgon z powodu AEs	0 (0%)	0 (0%)
AEs o nasileniu łagodnym	42 (42,0%)	2 (33,3%)

<sup>^</sup> 2 zdarzenia (ból brzucha, biegunka) u 1 dziecka.

#### 7.1.4.6 Badanie *McNaughton 2016*

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *McNaughton 2016*. Autorzy oceniali częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wybranych do oceny (ang. *adverse events of interest*), w okresie 14 dni od szczepienia – wyniki przedstawiono zarówno w postaci liczby i odsetka pacjentów z danym zdarzeniem, jak również w postaci obliczonej częstości zdarzeń na 1000 pacjento-tygodni.



Tabela 47. Częstość występowania poszczególnych AEs w badaniu *McNaughton 2016*.

Zdarzenia niepożądane	5-10 lat		11-17 lat		2-17 lat	
	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%) (95% CI), N=115	Częstość zdarzeń na 1000 pacjento-tygodni (95% CI)	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%) (95% CI), N=77	Częstość zdarzeń na 1000 pacjento-tygodni (95% CI)	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%), N=385	Częstość zdarzeń na 1000 pacjento-tygodni (95% CI)
Wysoka temperatura ( $\geq 38$ °C)	12 (10,4%) (5,5; 17,5)	56,7 (32,2; 99,9) n = 12	6 (7,8%) (2,9; 16,2)	34,4 (14,3; 82,7) n = 5	41 (10,7%)	55,2 (40,3; 75,5)
Nudności i wymioty	5 (4,3%) (1,4; 9,9)	22,4 (9,3; 53,7) n = 5	6 (7,8%) (2,9; 16,2)	40,4 (18,2; 90,0) n = 6	21 (5,5%)	24,3 (15,3; 38,5)
Złe samopoczucie (ang. <i>malaise</i> )	26 (22,6%) (15,3; 31,3)	131,3 (88,7; 194,4) n = 25	20 (26,0%) (16,6; 37,2)	139,3 (86,6; 224,1) n = 17	87 (22,6%)	123,4 (98,9; 154,1)
Ból głowy	16 (13,9%) (8,2; 21,6)	73,3 (44,2; 121,6) n = 15	18 (23,4%) (14,5; 34,4)	127,9 (78,3; 208,7) n = 16	38 (9,9%)	49,3 (35,4; 68,6)
Zmniejszony apetyt	10 (8,7%) (4,2; 15,4)	46,7 (25,1; 86,8) n = 10	7 (9,1%) (3,7; 17,8)	48,5 (23,1; 101,7) n = 7	53 (13,8%)	68,4 (51,4; 91,0)
Wysypka	2 (1,7%) (0,2; 6,1)	4,4 (0,6; 31,4) n = 1	1 (1,3%) (<0,1; 7,0)	6,6 (0,9; 46,5) n = 1	8 (2,1%)	9,2 (4,4; 19,4)
Ból mięśni lub ból stawów	10 (8,7%) (4,2; 15,4)	37,2 (18,6; 74,5) n = 8	5 (6,5%) (2,1; 14,5)	27,4 (10,3; 73,0) n = 4	22 (5,7%)	25,7 (16,4; 40,3)
Jedno ze zdarzeń: opuchlizna twarzy, warg i języka, trudności oddechowe, zawroty głowy (ang. <i>dizziness/lightheadedness</i> ), ogólny świąd ciała z wysypką	2 (1,7%) (0,2; 6,1)	8,8 (2,2; 35,4) n = 2	2 (2,6%) (0,3; 9,1)	13,2 (3,3; 52,8) n = 2	22 (5,7%)	6,6 (2,7; 15,8)
Świsty oddechowe	3 (2,6%) (0,5; 7,4)	13,3 (4,3; 41,2) n = 3	4 (5,2%) (1,4; 12,8)	27,0 (10,1; 71,9) n = 4	9 (2,3%)	11,9 (6,2; 22,8)
Niedrożność nosa/ciekący nos	47 (40,9%) (31,8; 50,4)	279,1 (207,7; 375,1) n = 44	31 (40,3%) (29,2; 52,1)	282,5 (197,5; 404,0) n = 30	167 (43,4%)	312,3 (267,3; 364,8)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Zdarzenia niepożądane	5-10 lat		11-17 lat		2-17 lat	
	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%) (95% CI), N=115	Częstość zdarzeń na 1000 pacjento-tygodni (95% CI)	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%) (95% CI), N=77	Częstość zdarzeń na 1000 pacjento-tygodni (95% CI)	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%), N=385	Częstość zdarzeń na 1000 pacjento-tygodni (95% CI)
Ból gardła lub jamy ustnej	12 (10,4%) (5,5; 17,5)	51,8 (28,7; 93,5) n = 11	15 (19,5%) (11,3; 30,1)	93,8 (54,5; 161,6) n = 13	39 (10,1%)	47,4 (33,8; 66,3)
Kaszel	21 (18,3%) (11,7; 26,5)	104,7 (68,3; 160,6) n = 21	12 (15,6%) (8,3; 25,6)	84,4 (47,9; 148,6) n = 12	80 (20,8%)	118,5 (95,1; 147,8)
Krwotok z nosa	1 (0,9%) (0,1; 4,7)	4,4 (0,6; 31,1) n = 1	4 (5,2%) (1,4; 12,8)	26,9 (10,1; 71,6) n = 4	9 (2,3%)	11,9 (6,2; 22,9)

FluENZ Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

W całej populacji badania najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w ciągu 14 dni od podania szczepionki były niedrożność nosa/ciekący nos (43,4%), złe samopoczucie (22,6%) i kaszel (20,8%). Podobnie było w podgrupie dzieci w wieku 5-10 lat, odpowiednio 40,9% vs 22,6% vs 18,3%. Natomiast w podgrupie dzieci i młodzieży w wieku 11-17 lat u największego odsetka badanych osób odnotowano: niedrożność nosa/ciekący nos (40,3%), złe samopoczucie (26,0%) i ból głowy (23,4%).

Uzyskana w modelu statystycznym częstość zdarzeń przeliczona na 1000 pacjento-tygodni w całej populacji badania tylko w trzech AEs przekroczyła wartość 100 – dla niedrożności nosa/ciekącego nosa wyniosła 312,3 (95% CI: 267,3; 364,8), dla złego samopoczucia 123,4 (95% CI: 98,9; 154,1), a dla kaszlu 118,5 (95% CI: 95,1; 147,8). Podobnie było dla podgrupy dzieci w wieku 5-10 lat, odpowiednio częstość wyniosła 279,1, 131,3 i 104,7. Natomiast w grupie dzieci i młodzieży w wieku 11-17 lat, oprócz niedrożności nosa/ciekącego nosa i złego samopoczucia (odpowiednio 282,5 i 139,3), częstość osiągnęła wartość więcej niż 100 także dla bólu głowy, 127,9 (95% CI: 78,3; 208,7).

#### 7.1.4.7 Badanie *SIVE II*

Autorzy próby *SIVE II* określili, że stosowanie QLAIV u dzieci jest bezpieczne, bez stwierdzonych reakcji niepożądanych (*adverse reactions*). Liczba zdarzeń niepożądanych (*adverse events*) była niska, a mniej niekorzystnych AEs odnotowano wśród dzieci zaszczepionych w porównaniu do dzieci niezaszczepionych. Szczegółowe dane zostały przedstawione przez autorów publikacji na wykresach, ale bez podawania wartości liczbowych.

#### 7.1.4.8 Badanie *Stockwell 2017*

Badanie *Stockwell 2017* miało na celu ocenę ryzyka wystąpienia gorączki po szczepieniu. Głównym punktem końcowym ocenianym w tej próbie było ryzyko wystąpienia gorączki  $\geq 38$  °C w dniach 0-2 po szczepieniu. Dodatkowo oceniano ryzyko wystąpienia gorączki  $\geq 39$  °C w tych dniach. W badaniu porównano ryzyko wystąpienia wspomnianych zdarzeń pomiędzy grupami dzieci szczepionych QLAIV oraz tych szczepionych IIV.

Tabela 48. Ryzyko pojawienia się gorączki  $\geq 38$  °C w dniach 0-2 po szczepieniu; badanie *Stockwell 2017*.

	QLAIV n/N (%)	IIV n/N (%)	RR (95% CI) QLAIV vs IIV	dopasowany RR (95% CI) QLAIV vs IIV
QLAIV vs IIV	7/183 (3,8%)	15/264 (5,7%)	0,67 (0,28; 1,62)	0,60 (0,25; 1,46)

	QLAIV n/N (%)	IIV n/N (%)	RR (95% CI) QLAIV vs IIV	dopasowany RR (95% CI) QLAIV vs IIV
QLAIV vs QIV	6/142 (4,2%)	6/85 (7,1%)	0,60 (0,20; 1,80)	0,58 (0,19; 1,72)
<b>Analizy wrażliwości, QLAIV vs IIV</b>				
Dzieci z informacją o gorączce w każdym z dni (0, 1 oraz 2)	–	–	–	0,65 (0,27; 1,59)
Dzieci otrzymujące jedynie szczepionkę przeciw grypie (wykluczono dzieci otrzymujących dodatkowo inne szczepienia)	–	–	–	0,60 (0,15; 2,40)
Wykluczenie dzieci otrzymujących leki przeciwgorączkowe przed zgłoszeniem temperatury w dniu 0, 1 lub 2	–	–	–	0,64 (0,22; 1,88)
Dzieci ≥ 3 roku życia	–	–	–	0,61 (0,23; 1,64)
Dzieci z danymi raportowanymi jedynie w postaci SMS	–	–	–	0,57 (0,22; 1,46)

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

W badaniu przedstawiono również wyniki w okresie 3-10 dni po szczepieniu – podobnie jak w głównej analizie, nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku wystąpienia gorączki  $\geq 38$  °C pomiędzy grupami otrzymującymi QLAIV oraz IIV: 10,3% vs 9,8%, RR = 1,07 (95% CI: 0,55; 2,08) i nie wykazano, by którekolwiek z rozpatrywanych charakterystyk wyjściowych miały istotny wpływ na obserwowany wynik. Nie

stwierdzono również istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami w porównaniu QLAIV vs QIV u dzieci  $\geq 3$ . roku życia, 12,7% s 6,3%,  $p = 0,21$ .

Odnotowano tylko 4 przypadki gorączki  $\geq 39^\circ\text{C}$  w dniach 0-2, po 2 wśród dzieci otrzymujących szczepionki TIV oraz QIV (brak zdarzeń w grupie QLAIV), dlatego autorzy nie wykonali dodatkowych obliczeń RR. W okresie obserwacji 3-10 dni po szczepieniu, odnotowano 10 przypadków gorączki  $\geq 39^\circ\text{C}$ : 6 w grupie QLAIV, 3 wśród dzieci otrzymujących TIV oraz u 1 dziecka otrzymującego szczepionkę QIV.

#### 7.1.4.9 Badanie *Stockwell 2017a*

W badaniu *Stockwell 2017a* oceniano częstość występowania gorączki oraz zdarzeń związanych z układem oddechowym (świszczący oddech) po podaniu szczepionki przeciw grypie, żywej atenuowanej czterowalentnej (QLAIV) lub inaktywowanej czterowalentnej (QIV). Badanie prowadzone było w formie kontaktu telefonicznego, zdarzenia niepożądane raportowano za pomocą wiadomości tekstowych. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 49. Gorączka i objawy związane z oddychaniem; QLAIV vs QIV; badanie *Stockwell 2017a*.

Zdarzenia	QLAIV	QIV	łącznie
Częstość gorączki ogółem dla obu sezonów, w dniach 0-2 po podaniu szczepionki	2,9% (95% CI: 0,8%; 10,1%)	4,6% (95% CI: 2,3%; 8,8%)	4,1% (95% CI: 2,3%; 7,4%)
▪ brak vs dodatkowe szczepionki		1,7% vs 4,9%, $p=0,27$	
Częstość gorączki ogółem dla obu sezonów, w dniach 3-7 po podaniu szczepionki	3,6% (95% CI: 1,0%; 12,1%)	7,7% (95% CI: 4,6%; 12,8%)	6,7% (95% CI: 4,1%; 10,8%)
▪ brak vs dodatkowe szczepionki		16,7% vs 3,5%, $p=0,001$	
▪ dzieci z gorączką w dniach 3-7, którzy jednocześnie otrzymali inne szczepionki		n=9, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ QLAIV + MMR, DTaP-IPV, WZW B i WZW A: n=1</li> <li>▪ QIV + MMR: n=2</li> <li>▪ QIV + DTaP-IPV: n=2</li> <li>▪ QIV + ospa wietrzna, DTaP-IPV: n=1</li> <li>▪ QIV + WZW A: n=1</li> <li>▪ QIV + Tdap, MenACWY-CRM: n=1</li> <li>▪ QIV + WZW A, <i>Haemophilus influenzae</i> typ b: n=1</li> </ul>	
Kaszel	39,2% (CUMC: 37,2%, BMC: 40,7%), zgłoszone przez rodziców/opiekunów, którzy odpowiedzieli na $\geq 1$ SMS		
	103 zdarzenia w pierwszym sezonie i 83 zdarzenia w drugim sezonie		
▪ skutkujące wizytą w ambulatorium	8/86 (9,3%) w pierwszym sezonie, 7/71 (9,9%) w drugim sezonie		
Świszczący oddech i/lub ucisk w klatce piersiowej	7,1% (95% CI: 3,1%; 15,7%)	16,1% (95% CI: 11,6%; 22,0%)	13,7% (95% CI: 10,1%; 18,4%)

Zdarzenia	QLAIV	QIV	łącznie
	p=0,061		
	52 zdarzenia (27 w pierwszym sezonie, 25 w drugim sezonie) najwięcej zdarzeń w 7 dniu (3,5%) i 14 dniu (3,9%)		
▪ dzieci z astmą/świszczącym oddechem/reaktywną chorobą dróg oddechowych w wywiadzie	25,0% (95% CI: 4,6%; 69,9%)	24,3% (95% CI: 17,2%; 33,2%)	bd.
▪ brak vs dodatkowe szczepionki		15,2% vs 9,4%, p=0,24	
▪ skutkujące wizytą w ambulatorium	3/27 (11,1%) w pierwszym sezonie, 6/25 (24,0%) w drugim sezonie		
Wizyta w ambulatorium z dowolnej przyczyny w okresie do 42 dni po podaniu szczepionki	n=56 pacjentów łącznie w obu sezonach (13 na oddziałach ratunkowych, 45 w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej, 7 w ośrodkach specjalistycznych, 1 planowa hospitalizacja)		

Gorączkę w dniach 0-2 odnotowano z częstością 4,1% ogółem w dwóch sezonach grypowych, 2,9% u dzieci, którym podano QLAIV i 4,6% u dzieci, które otrzymały QIV. Częstość gorączki w dniach 3-7 również nie była wysoka, wyniosła 6,7% ogółem dla obu sezonów grypowych, 3,6% vs 7,7% odpowiednio dla QLAIV i QIV. Kaszel raportowano u 39,2% dzieci. Ogółem 13,7% dzieci miało przynajmniej jeden przypadek świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej, częstość takich zdarzeń była mniejsza dla osób szczepionych QLAIV w porównaniu do QIV (7,1% vs 16,1%), jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $p = 0,061$ ). Ogółem zgłoszono 52 zdarzenia świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej (27 w pierwszym sezonie, 25 w drugim sezonie). Najwięcej zdarzeń raportowano w 7 dniu (3,5%) i 14 dniu (3,9%). Zdarzenia te skutkowały wizytą w ambulatorium u 11,1% dzieci w pierwszym sezonie i 24,0% w drugim sezonie.

## 7.2 Badania oceniające efektywność szczepionki (VE)

### 7.2.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 28 publikacji opisujących efektywność szczepionek QLAIV w populacji dzieci. Najwięcej badań prowadzono w populacji USA oraz Wielkiej Brytanii. W USA w większości dotyczyły dużych programów lub rejestrów monitorujących efektywność szczepienia na terytorium Stanów Zjednoczonych, przy czym najnowsza odnaleziona publikacja, *Chung 2019*, stanowiła przekrojową analizę efektywności szczepienia w sezonach od 2013-2014 do 2015-2016, uwzględniającą dane z poziomu poszczególnych pacjentów ze wszystkich dużych sieci badań prowadzonych w Stanach Zjednoczonych.

Publikacja *Chung 2019* podsumowuje sezony grypy, w których obserwowano obniżoną efektywność szczepionki QLAIV w USA (głównie względem szczepu A/H1N1 pdm09). Brak efektywności szczepienia względem wirusa A/H1N1 pdm09 u dzieci został stwierdzony po analizie danych dotyczących sezonu 2013-2014, zarówno przez instytucję *Influenza Vaccine Effectiveness Network (Gaglani 2016)*, jak również przez niezależne badania oceniające ten sezon grypy (badanie *ICICLE*). Obserwowany brak efektywności nie wynikał z niedopasowania szczepionki do krążących w środowisku szczepów wirusa, gdyż stosowane w tym sezonie szczepionki inaktywowane były efektywne w prewencji grypy, a w obu typach szczepionek zastosowano te same, rekomendowane na dany sezon szczepy wirusa (*Jackson 2017*). Dodatkowo wcześniejsze badania kliniczne z randomizacją prowadzone w populacji dzieci (*Belshe 2007, Ashkenazi 2006, Fleming 2006* – ta ostatnia próba oceniała populację dzieci w wieku 5-17 lat z kliniczną diagnozą astmy i nie została uwzględniona w niniejszej analizie) wykazały istotną wyższość szczepionek TLAIV nad TIV w zapobieganiu grypie, więc niska efektywność szczepienia nie była oczekiwanym zjawiskiem.

Jedną z hipotez braku efektywności szczepionki LAIV była wrażliwość szczepu A/H1N1 pdm09 na warunki przechowywania (głównie temperaturę). W związku z tym na sezon 2015-2016 zaktualizowano skład szczepionki, wprowadzając szczep A/Bolivia/559/2013. Pomimo tej zmiany, w sezonie znów obserwowano niską efektywność szczepionki QLAIV u dzieci, w szczególności w stosunku do szczepu A/H1N1 pdm09 (*Jackson 2017*).

W związku z obserwowanym brakiem wystarczającej skuteczności szczepionek QLAIV we wspomnianych sezonach grypy, amerykańska organizacja ACIP (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices*) nie rekomendowała użycia tej szczepionki w sezonach 2016-2017 oraz 2017-2018 (*Grohskopf 2018*). W wyniku przeprowadzonych badań ustalono, że przyczyną niższej efektywności szczepionki mogła być słaba kondycja szczepów wirusa zawartych w szczepionce w tych sezonach, które nie namnażały się wystarczająco intensywnie w śluzówce nosa (*Grohskopf 2018*). W sezonie 2017-2018 linia wirusa A/H1N1 została zastąpiona przez nowy szczep A/Slovenia/2903/2015 i nowe dowody efektywności szczepionki zawierającej ten szczep zostały przedstawione ACIP. Dowody te obejmowały analizę efektywności szczepionki LAIV oraz szczepionek inaktywowanych w sezonach 2013-2014 do 2015-2016 wśród dzieci 2-17 lat, z wykorzystaniem połączonych danych z badań obserwacyjnych oraz przegląd systematyczny danych odnośnie efektywności szczepionek QLAIV oraz TLAIV w sezonach od 2010-2011 do 2016-2017, które zostały przedstawione w nieopublikowanym dokumencie, a także (również jeszcze nieopublikowane) wyniki badania prowadzonego przez producenta leku oceniającego immunogenność

szczepionki QLAIV zawierającej nowy szczep wirusa (A/Slovenia/2903/2015) wśród dzieci od 24 miesiąca życia do < 4 lat (*Grohskopf 2018*).

Nowo przeprowadzone analizy efektywności szczepionek w sezonach 2010-2011 do 2016-2017 wskazywały na podobną efektywność szczepionki LAIV co szczepionek inaktywowanych w odniesieniu do wirusa typu B i niską efektywność wobec wirusa A/H1N1 pdm09 w USA w populacji dzieci 2-17 lat. Nowe badanie prowadzone przez producenta leku wykazało podobną immunogenność szczepionki QLAIV zawierającej nowy szczep wirusa (A/Slovenia/2903/2015) co szczepionki inaktywowanej – wykazano w nim również poprawioną replikację wirusa w śluzówce nosa osób szczepionych. W związku z nowymi danymi, ACIP zdecydowała o rekomendowaniu szczepionek QLAIV u dzieci w najbliższym sezonie grypowym 2018-2019 (*Grohskopf 2018a*).

Publikacja *Chung 2019* obejmuje więc zbiorczą analizę efektywności szczepienia we wspomnianych sezonach, wykorzystując dane z następujących dużych sieci badań:

- *US Influenza Vaccine Effectiveness Network* (USFLUVE, organizowane przez CDC): publikacje *Gaglani 2016*, *Zimmerman 2016* oraz *Jackson 2017*;
- *Louisiana State University Health Sciences Center* (LSU): publikacja *Valdin 2017*;
- *Influenza Clinical Investigation for Children* (ICICLE, organizowane przez MedImmune): publikacje *Caspard 2016*, *McLean 2017* i *Poehling 2018*;
- Program departamentu obrony *Global, Laboratory-based, Influenza Surveillance Program* (USAFSAM): publikacja *DeMarcus 2016*;
- *Influenza Surveillance Project* (IISP, organizowane przez CDC): publikacja *Fowlkes 2015*.

Z uwagi na fakt, że w publikacji *Chung 2019* przedstawiono kompleksowe podsumowanie efektywności szczepionek w analizowanych sezonach, bazując na danych dla pojedynczych pacjentów (a więc w rzeczywistości prowadzono nowe badanie), uznano te wyniki za najbardziej reprezentatywne i nie prezentowano wyników z poszczególnych publikacji opisujących osobno wyniki dla każdego ze wspomnianych programów oceny efektywności szczepienia, tym bardziej, że analizy te stanowiłyby powtórzenie danych z badania *Chung 2019*. Dodatkowo odnaleziono również badania *King 2018* i *Ohmit 2016*, prowadzone w USA, ale niezwiązane z programami oceny efektywności szczepienia opisanymi w badaniu *Chung 2019*, które również zostały uwzględnione w niniejszej analizie.



Oprócz badań oceniających efektywność szczepienia przeciw grypie w USA, odnaleziono również badania przedstawiające taką ocenę dla innych konkretnych obszarów:

- Finlandia: publikacja *Nohynek 2016* i *Baum 2020*;
- Kanada: publikacja *Buchan 2018*;
- Wielka Brytania: publikacje *Boddington 2019* (Anglia), *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017*, *Pebody 2017a* (Anglia), *Pebody 2019*, *Pebody 2020*, *Pebody 2020a* (Anglia) oraz dokument *PHE 2018* i publikacja *Simpson 2020* (próba *SIVE II* w Szkocji).

Ponadto włączono publikacje *Stuurman 2020*, *DRIVE2018/2019* i *DRIVE2019/2020*, prezentujące wyniki projektu *DRIVE*, którego celem jest stworzenie sieci jednostek prywatno-publicznych, umożliwiającej ocenę rocznej skuteczności konkretnych (*brand-specific*) szczepionek przeciw grypie. Program powstał jako odpowiedź na wytyczne EMA wymagające od producentów poszczególnych szczepionek przeciw grypie corocznej oceny ich skuteczności. Badanie te są przeprowadzane przez partnerów publicznych projektu *DRIVE*, a następnie pisemne opinie stworzone przez niezależny komitet naukowy są przekazywane przez producentów szczepionek skupionych w ramach Europejskiej Federacji Przemysłu i Stowarzyszeń Farmaceutycznych (EFPIA, z ang. *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*). Dla sezonu 2018-2019 odnaleziono publikacje z tego projektu przedstawiały dane na temat badań TNCC z Austrii, Finlandii, Hiszpanii, Rumunii, Wielkiej Brytanii i Włoch, a w sezonie kolejnym, dodatkowo do tych państw, także z Francji. W obu analizowanych sezonach przedstawiono także wyniki populacyjnego badania kohortowego z Finlandii.

Wszystkie badania, z wyjątkiem *Baum 2020*, *King 2018*, *Ohmit 2016* i *Pebody 2017a* oraz prób kohortowych z projektu *DRIVE*, prowadzono w metodyce badania kliniczno-kontrolnego typu *test-negative case-control* (TNCC), porównującym częstość wyszczepień u osób z potwierdzoną laboratoryjnie infekcją wirusem grypy i osób bez infekcji wirusem grypy (potwierdzonym laboratoryjnie). Jest to wariant badania kliniczno-kontrolnego: pacjenci zgłaszający się do ośrodków byli klasyfikowani jako osoby z grypą (*test-positive*) i stanowili rozpatrywane przypadki (ang. *cases*) oraz osoby bez grypy stanowiący kontrolę (ang. *test-negative controls*), a następnie dla takich przypadków ustalano historię szczepienia w ocenianym sezonie grypy (brak szczepienia, szczepionki LAIV oraz szczepionki inaktywowane). Według autorów badania *Ohmit 2016* metodyka badania typu TNCC charakteryzuje się ograniczeniami, a jego analiza VE może być zaburzona przez szereg czynników, przede wszystkim przez ocenę choroby wyłącznie u osób objętych opieką medyczną (osób, które zgłosiły się do lekarza w momencie wystąpienia choroby). W badaniu *Nohynek 2016* również zastosowano model oceny skuteczności szczepionki QLAIV

typu *test-negative design*, jednak włączono do badania całą kohortę dzieci urodzonych w 2013 roku, niezależnie od tego, czy wystąpiły u nich objawy grypopodobne. Osoby z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy stanowiły rozpatrywane przypadki, a reszta populacji stanowiła kontrolę.

W badaniach *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017*, *Pebody 2019* i *Pebody 2020* oceniono wpływ zaszczepienia (VE) szczepionką QLAIV w porównaniu z zaszczepieniem szczepionką IIV na występowanie potwierdzonych zachorowań na grypę w grupie osób, u których wystąpiły objawy grypopodobne. W badaniach tych wykorzystano dane zawarte w rejestrach: *Royal College of General Practitioners (RCGP)*, *Public Health England (PHE) Specialist Microbiology Network (SMN)*, *Public Health Wales*, *Public Health Agency (PHA) of Northern Ireland* oraz *Health Protection Scotland (HPS)*. Rozwój objawów grypopodobnych w okresie < 14 dni od zaszczepienia stanowiło kryterium wykluczenia z powyższych badań.

W badaniu *Nohynek 2016* oceniono wpływ zaszczepienia szczepionką QLAIV w porównaniu z zaszczepieniem szczepionką IIV na występowanie potwierdzonych zachorowań na grypę (efektywność szczepionki, VE) w grupie wszystkich dwulatków zamieszkałych w Finlandii (dzieci urodzone w roku 2013) w sezonie grypowym 2015-2016. Status szczepienia był potwierdzany z wykorzystaniem rejestru *National Vaccination Register (NVR)*. Laboratoryjnie potwierdzone przypadki zachorowań na grypę pozyskano z rejestru *NIDR* (z ang. *National Infectious Disease Register*). Dane na temat charakterystyki populacji pozyskano z rejestrów *NMBR* (z ang. *Finnish National Medical Birth Register*) oraz *NRHC* (z ang. *National Register of Health Care*). W przeciwieństwie do badań *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017*, *Pebody 2019* i *Pebody 2020*, w badaniu *Nohynek 2016* w analizie głównej osoby uznawano za zaszczepione nawet jeśli objawy wystąpiły < 14 dni od zaszczepienia, a w analizie wrażliwości traktowano pacjentów jako zaszczepionych, jeśli objawy wystąpiły po 14 dniach od zaszczepienia. Badanie *Baum 2020* również dotyczyło oceny skuteczności szczepienia przeciw grypie w populacji 2-latków w Finlandii, jednak w przeciwieństwie do próby *Nohynek 2016* zastosowano w nim szerszą definicję takiej populacji (zamiast dzieci urodzone w 2013 r. – dzieci urodzone od listopada 2012 r. do grudnia 2013 r. i podobną definicję w dwóch kolejnych sezonach grypowych).

Badanie *Ohmit 2016* zaplanowano jako prospektywne badanie kohortowe bez randomizacji, w ramach którego rekrutowano i następnie monitorowano całe gospodarstwa domowe z przynajmniej dwójką dzieci w wieku < 18 lat. Gospodarstwa domowe rekrutowano wśród osób, którzy byli zapisani do ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej *University of Michigan Health System in Ann Arbor*. Podczas wizyt rekrutacyjnych (od czerwca do września 2013 r.) dorośli członkowie rodziny udzielali pisemnej zgody na udział w badaniu dla siebie i swoich dzieci. Wszystkie wizyty kontrolne i badania laboratoryjne

były wykonywane w ośrodku University of Michigan School of Public Health (UM-SPH). Próbami kohortowymi były także badania *Baum 2020*, *King 2018*, *Pebody 2017a* oraz próby kohortowe z projektu *DRIVE*. W badaniu *Buchan 2018* VE obliczano szacując OR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych, w próbach kohortowych projektu *DRIVE* szacowano IRR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych, w badaniach *Baum 2020* i *Ohmit 2016* VE szacowano z użyciem hazardu względnego, a w próbie *Pebody 2017a* VE szacowano porównując wyszczepialność dzieci hospitalizowanych i z potwierdzoną laboratoryjnie grypą i wyszczepialność dzieci w ogólnej populacji za pomocą metody skryningu (*screening method*). W badaniu *King 2018* zaprezentowano z kolei informacje na temat nieskuteczności szczepienia (*vaccination failure*), podając przy tym iloraz szansy wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV do szansy wystąpienia grypy po szczepieniu IIV (dane takie przedstawiono również w badaniach *Chung 2019* i *Buchan 2018*). Trzy próby prezentowały informacje na temat skuteczności szczepionki w zapobieganiu grypie wymagającej hospitalizacji: *Boddington 2019*, *Pebody 2017a* i *Pebody 2020a*.

Większość włączonych badań było dużymi, wielotysięcznymi badaniami prowadzonymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, finansowanymi przez organizacje rządowe, pozarządowe, ośrodki kliniczne lub firmy farmaceutyczne. W niektórych publikacjach nie podano żadnych informacji na temat finansowania.

Szczegóły dotyczące metodyki opisywanych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji oceniających efektywność szczepionki (VE).

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT (rodzaj i typ badania)	Punkta-cja NOS	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Chung 2019</i>	IIIE, postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	D: **** C: – E: **	3 sezony grypowe: od 2013-2014 do 2015-2016	nie	ogółem: 17173 QLAIV: 1979 IIV: 4579 niezszczępieni: 10615	skuteczność: efektywność szczepienia	Dane z 5 badań wieloośrodkowych (USA)	Nie przedstawiono <sup>^</sup>
<i>Ohmit 2016</i>	IIIB, prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	D: **** C: ** E: ***	sezon grypowy 2013-2014	nie	1049 uczestników, w tym 618 (59%) dzieci, z 232 gospodarstw domowych	skuteczność: efektywność szczepienia	1 (USA)	CDC i NIH

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT (rodzaj i typ badania)	Punkcja NOS	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Buchan 2018 (CIRN)</i>	IIIE, postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	D: **** C: ** E: ***	4 sezony grypowe: od 2012-2013 do 2015-2016 (ogółem od 11.11.2012 do 30.04.2016)	nie	ogółem: 10169 dzieci (10779 próbek) przypadki: 3161 kontrola: 7618 LAIV: 711 IIV: 933 brak szczepienia: 5974	skuteczność: efektywność szczepienia	5 baz danych (Kanada)	<i>Canadian Immunization Research Network (CIRN)</i>
<i>Baum 2020</i>	IIIB, 3 prospektywne obserwacyjne badania kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	D: **** C: ** E: ***	3 sezony grypowe: 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018 (rozpoczęły się pierwszego dnia 40 tyg. roku i kończyły ostatniego dnia 20 tyg. roku)	nie	W każdym z analizowanych sezonów uwzględniono odpowiednio: 60087, 60853 i 60337 dzieci	skuteczność: efektywność szczepienia	1 rejestr (Finlandia)	<i>European Centre for Disease Prevention and Control (2016-2017) i Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking (2017-2018)</i>
<i>Boddington 2019</i>	IIIE, postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	D: **** C: ** E: ***	sezon grypowy 2015-2016	nie	ogółem: 977 przypadki: 348 kontrola: 629	skuteczność: efektywność szczepienia (ocena grypy wymagającej hospitalizacji)	1 rejestr (Anglia)	bd.
<i>King 2018</i>	IIIB, prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	D: **** C: ** E: ***	sezon grypowy 2013-2014	nie	ogółem: 161 QLAIV: 62 IIV: 99	skuteczność: efektywność szczepienia ( <i>vaccination failure</i> )	1 (USA)	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<i>Pebody 2015</i>	IIIE, postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	D: **** C: ** E: ***	1.10.2014 do 17.04.2015	nie	ogółem: 2931 przypadki: 902 kontrola: 2029	skuteczność: efektywność szczepienia	5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna	bd.
<i>Pebody 2016</i>	IIIE, postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	D: **** C: ** E: ***	1.10.2015 do 1.05.2016	nie	ogółem: 3841 przypadki: 1155 kontrola: 2686	skuteczność: efektywność szczepienia	5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna	bd.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT (rodzaj i typ badania)	Punkcja NOS	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Pebody 2017</i>	IIIE, postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	D: **** C: ** E: ***	1.10.2016 do 19.03.2017	nie	ogółem: 2881 przypadki: 659 kontrola: 2222	skuteczność: efektywność szczepienia	5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna	bd.
<i>Pebody 2017a</i>	IIIB, prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	D: **** C: ** E: ***	sezon grypowy 2015-2016	nie	przypadki: 157	skuteczność: efektywność szczepienia (ocena grypy wymagającej hospitalizacji)	1 rejestr (Anglia)	bd.
<i>Pebody 2019</i>	IIIE, postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	D: **** C: ** E: ***	sezon grypowy 2017-2018	nie	ogółem: 3080 przypadki: 1312 kontrola: 1768	skuteczność: efektywność szczepienia	5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna	<i>European Union's Horizon 2020</i> (częściowo)
<i>Pebody 2020</i>	IIIE, postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	D: **** C: ** E: ***	sezon grypowy 2018-2019	nie	ogółem: 2326 przypadki: 773 kontrola: 1553	skuteczność: efektywność szczepienia	5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Pół	bd.
<i>Pebody 2020a</i>	IIIE, postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	D: **** C: ** E: ***	sezon grypowy 2018-2019	nie	ogółem: 1710 przypadki: 482 kontrola: 1228 hospitalizacje: 307 przypadków i 679 kontroli	skuteczność: efektywność szczepienia (ocena grypy wymagającej hospitalizacji)	1 rejestr (Anglia)	bd.
<i>Nohynek 2016</i>	IIIE, postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	D: **** C: – E: ***	28.09.2015 do 22.05.2016	nie	ogółem: 55258 brak szczepienia: 42875 LAIV: 8086 TIV: 4297	skuteczność: efektywność szczepienia	4 rejestry Fińskiego Narodowego Instytutu Zdrowia THL (Finlandia)	bd.
<i>SIVE II (Simpson 2020)</i>	IIIE, postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )^^	D: **** C: ** E: ***	sezony grypowe od 2010-2011 do 2015-2016 (dane o VE dla dzieci w wieku 2-11 lat dostępne były	tak^^^	ogółem: bd. przypadki: bd. kontrola: bd.	skuteczność: efektywność szczepienia	5 rejestrów (w tym dane z praktyki ogólnej, Szkocja)	<i>National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology</i>

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT (rodzaj i typ badania)	Punkta-cja NOS	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
			dla 2 ostatnich sezonów)					Assess-ment pro-gramme
Stuurman 2020 (projekt DRIVE - dodatkowo publikacje DRIVE2018/2019 i DRIVE2019/2020)	III E, postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> ) oraz III B, prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	D: **** C: ** E: ***	sezon grypowy 2018-2019 i 2019-2020	nie	Sezon 2018-2019: <u>Badania TNCC:</u> 1897 przypadków i 2570 kontroli (cała populacja) <u>Badanie kohortowe:</u> 168021 pacjentów-let obserwacji: 343 przypadki zakażenia w grupie osób szczepionych i 1491 zakażeń (dzieci w wieku 6 mies.- 6 lat) Sezon 2019-2020: <u>Badania TNCC:</u> 1332 przypadków i 1038 kontroli w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej i odpowiednio 663 i 731 w szpitalach (populacja w wieku 6 mies.- 17 lat) <u>Badanie kohortowe:</u> 100942 pacjentów-let obserwacji: 100 przypadków zakażenia w grupie osób szczepionych i 917 zakażeń (dzieci w wieku 6 mies.- 6 lat)	skuteczność: efektywność szczepienia	Sezon 2018-2019: <u>Badania TNCC:</u> 4 sieci jednostek podstawowej opieki zdrowotnej oraz 5 szpitali (w tym 4 sieciach szpitali) z 6 krajów (Austria, Finlandia, Hiszpania, Rumunia, Wielka Brytania i Włochy) <u>Badanie kohortowe:</u> 5 fińskich rejestrów Sezon 2019-2020: <u>Badania TNCC:</u> 4 jednostki podstawowej opieki zdrowotnej oraz 8 szpitali (w tym sieci) w 7 krajach (Austria, Finlandia, Francja, Hiszpania, Rumunia, Wielka Brytania i Włochy) <u>Badanie kohortowe:</u> 5 fińskich rejestrów	<i>Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking, European Union's Horizon 2020 research and innovation programme i EFPIA</i>

<sup>^</sup> każde z 5 badań było sponsorowane przez różne organizacje – CDC w przypadku badań USFLUVE oraz IISP, MedImmune/AstraZeneca – badanie ICICLE, natomiast badanie LSU nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych;

<sup>^^</sup> w badaniu przewidziano również próbę kohortową, jednak nie była ona przeprowadzona wśród dzieci;

^^^ na podstawie danych z projektu SIVE wskaźnik szczypli LAIV u dzieci oszacowano na 60%, a wskaźnik dodatniego wymazu u niezaszczepionych dzieci na 20% – takie założenie miało zapewnić 90% moc statystyczną do wykrycia skuteczności szczepionki na poziomie 31% na podstawie 1650 wymazów w jednym sezonie grypowym; zebranie 3300 wymazów z dwóch sezonów grypowych dawało 90% moc statystyczną do wykrycia skuteczności szczepionki na poziomie 22%;

† sezon 2012-2013 (11.11.2014 do 01.06.2013), sezon 2013-2014 (24.11.2013 do 19.04.2014), sezon 2014-2015 (05.10.2014 do 02.05.2015), sezon 2015-2016 (13.12.2015 do 30.04.2016);

TNCC – test-negative case-control.

W analizowanych badaniach nie przedstawiono danych na temat utraty uczestników na poszczególnych etapach badania – metodyka prób uniemożliwia prezentację takich danych. Były to badania obserwacyjne, dla których dane pochodziły z dużych rejestrów szpitalnych lub baz danych ośrodków klinicznych i organizacji, więc wszelka utrata wynikała z braku dostępności danych dla poszczególnych parametrów. W zależności od badania w publikacjach prezentowano różne informacje o przepływie uczestników. Wszelkie dostępne informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Przepływ pacjentów w badaniach bez randomizacji oceniających efektywność szczepionki (VE).

Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania						
	Włączono 17173 dzieci i nastolatków (2-17 lat)						
	Badania:	USFLUVE	LSU	ICICLE	USAFSAM	IISP	Ogółem
	N danych	7310	6747	4095	3575	3168	24895
	Przyczyny wykluczenia z analizy:						
	Włączenie poza USA	0	0	74	0	0	74
	Hospitalizacja	0	697	0	0	0	697
	Wiek <2 lat	0	1409	0	0	707	2116
	Objawy grypy poza sezonem zwiększonej zachorowalności na gripę	394	760	436	794	1051	3435
<i>Chung 2019</i>	Nieznany wiek	0	0	0	0	8	8
	Nieznany wynik testu w kierunku infekcji wirusem grypy	23	0	7	38	37	105
	Nieznany status szczepienia	0	0	0	491	252	743
	Nieznany typ szczepionki	2	0	0	148	6	156
	Podanie IIV i QLAIV w trakcie 1 sezonu	6	0	3	0	0	9
	Szczepienie ≤14 dni od wystąpienia objawów	87	59	54	168	4	372
	Koinfekcja >1 typem grypy i/lub podtypem	5	0	0	1	1	7
	Włączenie do analizy	6793	3822	3521	1935	1102	17173
<i>Ohmit 2016</i>	Włączono 1049 uczestników, w tym 618 dzieci (59%) z 232 gospodarstw domowych. Większość gospodarstw (96%) uczestniczyła w badaniu w poprzednim sezonie. Liczba osób z ≥1 receptą na szczepionkę przeciw grypie: 661 (63%): • IIV: 559 (85%) • LAIV: 102 (15%), w tym 96% dzieci w wieku 2-17 lat						
<i>Buchan 2018</i>	Liczba próbek: 10779 (od 10169 dzieci). Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 3161 dzieci • A(H1N1)pdm09: 1053 • A(H3N2): 951 • Nieznany: 77						

Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ B: 1080</li> <li>• Koinfekcja A i B: 17</li> </ul> <p>W czasie 4 sezonów, 1948 dzieci otrzymało <math>\geq 1</math> szczepionkę przeciw grypie <math>\geq 14</math> dni przed datą pobrania próbek: LAIV: 858, IIV: 1090</p>
<i>Baum 2020</i>	<p>Do każdego z analizowanych sezonów grypowych włączono: 2015-2016 60088 dzieci (1 dziecko zostało wykluczone wcześniej z grupy LAIV4 z powodu zaszczepienia IIV3 przed 40 tyg. roku), 2016-2017 60860 dzieci i 2017-2018 60345 dzieci (odpowiednio wykluczono w nich wcześniej 7 i 8 dzieci).</p> <p>Liczba przypadków grypy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2015-2016: 309 przypadków grypy A i 79 przypadków grypy B (w tym odpowiednio 61 i 12 hospitalizacji)</li> <li>• 2016-2017: 273 przypadki grypy A i 9 grypy B (w tym odpowiednio 38 hospitalizacji z powodu grypy A)</li> <li>• 2017-2018: 268 przypadków grypy A i 237 przypadków grypy B (w tym odpowiednio 19 i 32 hospitalizacje)</li> </ul>
<i>Boddington 2019</i>	<p>W badaniu zidentyfikowano 1238 dzieci w wieku 2-16 lat, które były hospitalizowane między 40 tyg. 2015 r. a 20 tyg. 2016 r. Z tego wykluczono 256 pacjentów, z czego najczęstszą przyczyną było pobranie próbki przed wystąpieniem objawów lub więcej niż 7 dni po ich wystąpieniu (n = 191), nieznaną status zakażenia wirusem grypy (n = 27) i pobranie wymazu przed wystąpienie objawów (n = 21). Następnie do analizy włączono 977 osób, z czego 348 stanowiły przypadki, a 629 kontrolę.</p>
<i>King 2018</i>	<p>Do badania włączono 163 pacjentów, z czego 2 zostało wykluczonych z uwagi na brak pobrania wymazu po szczepieniu i nie zakończyli oni obserwacji w kierunku stwierdzenia zakażenia. Szczepionkę QLAIV otrzymało 62 osoby, a IIV 99.</p>
<i>Pebody 2015</i>	<p>Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 4442</p> <p>Przyczyny wykluczenia próbek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• próbka sprzed 1 października 2014: 102</li> <li>• nieznaną status zakażenia wirusem grypy: 12</li> <li>• kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 5</li> <li>• nieznaną status szczepienia: 116</li> <li>• szczepienie <math>\leq 14</math> dni od pojawienia się objawów: 77</li> <li>• nieznaną data wystąpienia objawów: 277</li> <li>• pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 922</li> </ul> <p>Próbki uwzględnione w analizie: 2931</p> <p>Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 902</p> <p>Próbki ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 2029</p>
<i>Pebody 2016</i>	<p>Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 5811</p> <p>Przyczyny wykluczenia próbek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• próbka sprzed 1 października 2015: 113</li> <li>• nieznaną status zakażenia wirusem grypy: 12</li> <li>• kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 1</li> <li>• nieznaną status szczepienia: 194</li> <li>• szczepienie <math>\leq 14</math> dni od pojawienia się objawów: 101</li> <li>• nieznaną data wystąpienia objawów: 242</li> <li>• pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 1319</li> </ul> <p>Próbki uwzględnione w analizie: 3841</p> <p>Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 1155</p> <p>Próbki ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 2686</p>
<i>Pebody 2017</i>	<p>Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 4251</p> <p>Przyczyny wykluczenia próbek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• próbka sprzed 1 października 2016: 95</li> <li>• nieznaną status zakażenia wirusem grypy: 44</li> <li>• kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 4</li> <li>• nieznaną status szczepienia: 163</li> </ul>



Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie ≤14 dni od pojawienia się objawów: 90</li> <li>• nieznaną datę wystąpienia objawów: 227</li> <li>• pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 747</li> </ul> Próbkę uwzględnione w analizie: 2881 Próbkę dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 659 Próbkę ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 2222
<i>Pebody 2017a</i>	W bazie <i>UK Severe Influenza Surveillance System</i> (USISS) odnaleziono 176 dzieci w wieku 2-6 lat, które miały potwierdzoną laboratoryjnie grypę i były hospitalizowane między 40 tyg. 2015 r., a 20 tyg. 2016 r. 19 (11%) z nich zostało wykluczonych z analizy: 5 z uwagi na nieznaną status szczepienia, 1 z uwagi na brak daty przyjęcia do szpitala, 1 zaszczepiony w ciągu 14 dni poprzedzających przyjęcie do szpitala, 11 z uwagi na otrzymania IIV oraz 1 z nieznanym rodzajem szczepienia. Do analizy włączono zatem 157 przypadków (dla 10 z nich data szczepienia była nieznaną, ale przyjęto, że zostały one zaszczepione więcej niż 14 dni przed wystąpieniem objawów, gdyż wszystkie były poddane hospitalizacji po połowie stycznia, kiedy to zdecydowana większość szczepień jest już zakończona)
<i>Pebody 2019</i>	Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 3992 Przyczyny wykluczenia próbek: <ul style="list-style-type: none"> <li>• próbka sprzed 1 października 2017: 35</li> <li>• kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 4</li> <li>• nieznaną status szczepienia: 136</li> <li>• szczepienie ≤14 dni od pojawienia się objawów: 59</li> <li>• nieznaną datę wystąpienia objawów: 252</li> <li>• pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 426</li> </ul> Próbkę uwzględnione w analizie: 3080 Próbkę dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 1312 (w tym grypa typu A 546 i grypa typu B 766) Próbkę ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 1768
<i>Pebody 2020</i>	Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 2702 Przyczyny wykluczenia próbek: <ul style="list-style-type: none"> <li>• próbka sprzed 1 października 2018: 12</li> <li>• kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 0</li> <li>• nieznaną status szczepienia: 80</li> <li>• szczepienie ≤14 dni od pojawienia się objawów: 37</li> <li>• nieznaną datę wystąpienia objawów: 94</li> <li>• pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 127</li> </ul> Próbkę uwzględnione w analizie: 2326 Próbkę dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 773 (w tym grypa typu A 764 i grypa typu B 9) Próbkę ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 1553
<i>Pebody 2020a</i>	Liczba kwestionariuszy wysłanych do jednostek podstawowej opieki zdrowotnej: 2685 Liczba odesłanych kwestionariuszy: 2089 Przyczyny wykluczenia próbek: <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejsce zamieszkania poza Anglią: 9</li> <li>• nieznaną kod: 1</li> <li>• nieznaną status szczepienia: 111</li> <li>• szczepienie ≤14 dni od pojawienia się objawów: 39</li> <li>• pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 219</li> </ul> Próbkę dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 482 Próbkę ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 1228 Osoby hospitalizowane w grupie przypadków: 307 Osoby hospitalizowane w grupie kontroli: 679
<i>Nohynek 2016</i>	Liczba próbek u pacjentów w kohorcie urodzonej 2013 roku: 55258

Badanie	Liczebność pacjentów w trakcie badania
	Przyczyny wykluczenia z badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niekompletne dane dotyczące statusu zaszczepienia: 5% rekordów</li> <li>• brak wpisu w bazie danych dotyczących narodzin – National Medical Birth Register (NMBR): 2% rekordów</li> <li>• kolejne szczepienia w obrębie tego samego sezonu grypowego</li> </ul> Liczba osób, które otrzymały LAIV: 8086 Liczba osób, które otrzymały TIV: 4297 Niezaszczepieni: 42875
<i>SIVE II</i>	Nie przedstawiono szczegółowych informacji o dostępności danych dla dzieci w wieku 2-11 lat. Podano jedynie, że 40% dzieci w wieku przedszkolnych i 60% dzieci uczęszczających do szkoły podstawowej, które znajdowały się w analizowanym rejestrze, zostało zaszczepionych LAIV (w obu analizowanych sezonach).
<i>Stuurman 2020</i> (projekt DRIVE)	W ramach projektu DRIVE w sezonie grypowym 2018-2019 w obrębie badań TNCC przeprowadzonych w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej uwzględniono łącznie 1897 przypadków i 2570 kontroli. Z kolei w sezonie grypowym 2018-2019 w obrębie badań TNCC przeprowadzonych w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w grupie wiekowej od 6 miesięcy do 17 lat uwzględniono łącznie 1332 przypadków i 1038 kontroli, a w szpitalach odpowiednio 663 i 731.  W ramach badań kohortowych projektu DRIVE w grupie dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat w sezonie 2018-2019 analizie poddano łącznie 168021 pacjento-lat obserwacji i stwierdzono 343 przypadki zakażenia w grupie osób szczepionych i 1491 zakażeń w grupie pacjentów niezaszczepionych. Natomiast w sezonie 2019-2020 analizie poddano łącznie 100942 pacjento-lata obserwacji i stwierdzono 100 przypadków zakażeń w grupie osób szczepionych i 917 zakażeń w grupie pacjentów niezaszczepionych

## 7.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 7.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W części analizowanych badań włączano wyłącznie dzieci i młodzież. W próbach *Chung 2019*, *Buchan 2018*, *Ohmit 2016* i *Pebody 2020a* kryterium wiekowe obejmowało osoby w wieku 2-17 lat (w próbie *Ohmit 2016* w wieku mniej niż 18 lat), a w badaniu *Boddington 2019* w wieku 2-16 lat. Nieco węższe kryteria wiekowe zastosowano w badaniu *King 2018* (5-17 lat), *Pebody 2017a* (2-6 lat) i *SIVE II* (2-11 lat). Do badań *Nohynek 2016* i *Baum 2020* włączano tylko 2-latki.

Z kolei w badaniach *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017*, *Pebody 2019* i *Pebody 2020* oraz *Stuurman 2020* włączano zarówno dzieci, jak i dorosłych, ale przedstawiono w nich osobne wyniki dla populacji pediatrycznej. Wyjściowo na terenie Wielkiej Brytanii podawano QLAIV dzieciom od 2. roku życia lub od 6 mies., jeśli znajdowały się w grupie ryzyka (zmiany tych kryteriów na przełomie poszczególnych sezonów przedstawiono w tabeli poniżej). W próbach TNCC projektu DRIVE włączano osoby w wieku  $\geq 6$  miesięcy, natomiast w kohortowych badaniach do niego dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat i osoby powyżej 65 lat.

Przeważnie do uwzględnionych badań włączano pacjentów, którzy zgłaszali się do placówek opieki zdrowotnej (podstawowej lub szpitali) z powodu wystąpienie objawów grypopodobnych (różnie definiowanych w zależności od badania), które pojawiły się w okresie  $\geq 14$  dni od podania szczepionki przeciw grypie. Dodatkowo wymagane było wyrażenie zgody przez pacjenta na pobranie wymazu z nosogardła w celu potwierdzenia zakażenia wirusem grypy. Wymaz musiał być pobrany w okresie  $\leq 7$  dni od początku objawów. Z powyższych badań wykluczano osoby z niepełnymi danymi dotyczącymi statusu szczepienia oraz czasu wystąpienia objawów. Inne kryteria wykluczenia różniły się nieznacznie pomiędzy powyższymi badaniami, a dokładną charakterystykę kryteriów włączenia i wykluczenia przedstawiono w poniższej tabeli. Dodatkowo w badaniach *Boddington 2019*, *Pebody 2017a* i *Pebody 2020a* wymagano, aby oceniani pacjenci byli poddani hospitalizacji w zdefiniowanym okresie czasowym.

W badaniu *Nohynek 2016* kryteriami wykluczenia z badania były niekompletne dane dotyczące statusu szczepienia oraz brak wpisu w bazie danych dotyczących narodzin. Podobne do niego było badanie *Baum 2020*, w którym jednak zastosowano szerszą definicję urodzin w danym roku kalendarzowym, która objęła także dzieci urodzone w listopadzie i grudniu roku poprzedzającego.

W badaniu *Ohmit 2016* włączano do badania całe gospodarstwa domowe składające się z  $\geq 4$  osób, w tym  $\geq 2$  dzieci ( $< 18$  lat). Zamieszkujące we włączonych gospodarstwach domowych osoby były zobowiązane zgłaszać wszystkie ostre choroby układu oddechowego badaczom, którzy decydowali, czy objawy chorobowe spełniają kryteria włączenia (których nie opisano dokładnie w publikacji). Wymaz musiał być pobrany w okresie  $\leq 7$  dni od początku objawów. W badaniu tym nie przedstawiono kryteriów wykluczających z udziału w próbie.

Dokładną charakterystykę kryteriów włączenia i wykluczenia zastosowanych we włączonych badaniach przedstawiono w następnym tabeli.

Tabela 52. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badań bez randomizacji oceniających efektywność szczepionki (VE).

Badanie	Kryteria włączenia
Chung 2019	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzieci w wieku 2-17 lat zgłaszające się do placówek opieki zdrowotnej z objawami ostrego zakażenia dróg oddechowych z gorączką i/lub kaszlem</li> </ul>
	<u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nieznan status szczepienia lub nieznan typ szczepionki</li> <li>▪ szczepienie jednocześnie szczepionką IIV oraz QLAIIV w obrębie jednego sezonu grypowego</li> <li>▪ szczepienie w okresie <math>&lt; 14</math> dni od wystąpienia objawów zakażenia</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia
<p data-bbox="213 517 279 577">Ohmit 2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="320 322 1129 349">▪ dodatni wynik testu laboratoryjnego w kierunku zakażenia <math>\geq 2</math> typami wirusa grypy</li> </ul> <p data-bbox="304 371 488 398"><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="320 405 1390 461">▪ gospodarstwa domowe składające się z <math>\geq 4</math> osób, w tym <math>\geq 2</math> dzieci (&lt;18 lat), które wybrały głównego świadczonodawcę podstawowej opieki zdrowotnej z Systemu Zdrowia Uniwersytetu Michigan w Ann Arbor</li> <li data-bbox="320 472 1390 528">▪ pisemna świadoma zgoda od wszystkich dorosłych uczestników badania oraz ustna zgoda od dzieci w wieku 7-17 lat (zebrana w czasie pierwszej wizyty w okresie od czerwca do września 2013 roku)</li> <li data-bbox="320 539 1390 685">▪ osoby zamieszkujące we włączonych gospodarstwach domowych były zobowiązane zgłaszać wszystkie ostre choroby układu oddechowego przebiegające z <math>\geq 2</math> z następujących objawów: kaszel, gorączka lub stan podgorączkowy, wyciek z nosa, dreszcze, ból głowy, ból mięśni/ból całego ciała (ang. <i>body aches</i>) i/lub ból gardła, a osoby z objawami spełniającymi kryteria włączenia miały pobrane wymazy w kierunku infekcji wirusem grypy</li> <li data-bbox="320 663 890 689">▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu <math>\leq 7</math> dni</li> </ul> <p data-bbox="304 701 927 728"><u>W publikacji nie przedstawiono kryteriów wykluczenia z badania</u></p>
<p data-bbox="209 987 284 1048">Buchan 2018</p>	<p data-bbox="304 752 488 779"><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="320 786 1366 842">▪ dzieci w wieku 2-17 lat, które zgłosiły się do placówek opieki zdrowotnej (szpital, oddział ratunkowy, gabinet lekarski), od których pobrano próbkę w celu potwierdzenia zakażenia wirusem grypy</li> <li data-bbox="320 853 1358 909">▪ zachorowanie w sezonie grypowym: 11 listopad 2012 do 1 czerwca 2013; 24 listopad 2013 do 19 kwietnia 2014; 5 października 2014 do 2 maja 2015; 13 grudzień 2015 do 30 kwietnia 2016</li> </ul> <p data-bbox="304 920 512 947"><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="320 954 1158 981">▪ pobranie próbki &gt;3 dni od przyjęcia do szpitala (w celu eliminacji zakażeń szpitalnych)</li> <li data-bbox="320 992 1382 1081">▪ ponownie pobrana próbka od tego samego dziecka w czasie jednego sezonu grypowego (włączano pierwszą próbkę dodatnią w kierunku zakażenia grypą lub pierwszą próbkę z wynikiem w kierunku zakażenia grypą w danym sezonie grypowym, jeśli wszystkie próbki były ujemne)</li> <li data-bbox="320 1093 1358 1149">▪ brak kompletnych danych dotyczących szczepienia (np. brak danych dotyczących typu zastosowanej szczepionki)</li> <li data-bbox="320 1160 1374 1216">▪ brak kompletnego szczepienia (dzieci &lt;9 roku życia, dla których był to pierwszy sezon szczepień, a otrzymały tylko jedną dawkę szczepionki lub dwie dawki w odstępie &lt;28 dni między dawkami)</li> <li data-bbox="320 1227 879 1254">▪ okres między szczepieniem, a pobraniem próbki &lt;14 dni</li> <li data-bbox="320 1265 967 1292">▪ szczepienie w okresie &lt;14 dni od wystąpienia objawów zakażenia</li> </ul>
<p data-bbox="213 1424 279 1485">Baum 2020</p>	<p data-bbox="304 1312 488 1339"><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="320 1346 911 1373">▪ dwulatki zarejestrowane w <i>Population Information System</i></li> <li data-bbox="320 1384 1382 1411">▪ urodzone między: listopad 2012-grudzień 2013, listopad 2013-grudzień 2014 i listopad 2014-grudzień 2015</li> <li data-bbox="320 1422 1390 1489">▪ zaszczepione przeciw grypie LAIV4 lub IIV3 - szczepienia zarejestrowane w krajowym rejestrze szczepień (<i>National Vaccination Register [NVR]</i>); brano również pod uwagę szczepienia podane na krótko przed rozpoczęciem sezonu, a więc od sierpnia do 39 tyg. danego roku</li> </ul> <p data-bbox="304 1500 512 1527"><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="320 1534 1382 1590">▪ wcześniejszy pobyt za granicą i pobyt na obszarze poza NVR na początku analizowanego sezonu lub podczas wcześniejszych</li> </ul>
<p data-bbox="197 1749 288 1809">Bodding- ton 2019</p>	<p data-bbox="304 1615 488 1641"><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="320 1648 1398 1760">▪ przypadki i kontrole w wieku 2-16 lat rezydujące na terenie Anglii identyfikowano z rejestru <i>Respiratory Data-Mart System</i> w okresie od 40 tyg. 2015 r. do 20 tyg. 2016 r. (jako przypadki traktowano osoby z laboratoryjnie potwierdzoną grypą typu A i/lub B (przy użyciu RT-PCR) – w tym okresie osoby te były też poddane hospitalizacji</li> </ul> <p data-bbox="304 1771 512 1798"><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="320 1805 1046 1832">▪ dzieci, których badania wykazały infekcję innymi wirusami oddechowymi</li> <li data-bbox="320 1843 488 1870">▪ inny typ grypy</li> <li data-bbox="320 1881 608 1908">▪ nieznan status szczepienia</li> <li data-bbox="320 1919 911 1946">▪ szczepienie w ciągu &lt; 14 dni przed wystąpieniem objawów</li> <li data-bbox="320 1957 1023 1984">▪ objawy pojawiające się przed 1 września 2015 lub po 1 września 2016</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu &gt;7 dni</li> <li>▪ pobranie wymazu przed wystąpieniem objawów</li> </ul>
King 2018	<p>Do badania za pomocą listu i kontaktu telefonicznego rekrutowano dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat, które zostały przebadane na obecność grypy w ramach badania skuteczności szczepionki w poprzednim sezonie 2012-2013 i nie miały przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie oraz nie otrzymały jej jeszcze w sezonie 2013-2014.</p>
Pebody 2015	<p>W sezonie 2014-2015 na terenie Wielkiej Brytanii zaproponowano szczepienie szczepionką QLAIV przeciwko grypie dzieciom w wieku od 2 do 4 lat. Dzieciom z klinicznych grup ryzyka od 6 mies. do 18 r.ż., zaproponowano szczepienie QLAIV, jeśli nie miały przeciwwskazań. W przypadku dzieci szkolnych szczepionką QLAIV zaproponowano: wszystkim grupom wiekowym szkoły podstawowej w Szkocji i Północnej Irlandii, dzieciom uczęszczającym do szkoły podstawowej i średniej (11-13 lat) w pilotażowych rejonach Anglii oraz dzieciom w wieku 11-12 lat w Walii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci, którzy zgłosili się do placówek opieki zdrowotnej z objawami grypopodobnymi (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) raportowanymi w okresie &lt;14 dni od szczepienia</li> <li>▪ brak danych dotyczących dokładnej daty pojawienia się objawów (ILI)</li> <li>▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu &gt;7 dni</li> <li>▪ brak danych dotyczących statusu szczepienia</li> <li>▪ brak danych dotyczących statusu grypy</li> <li>▪ data pobrania próbki wcześniej niż 1 października 2014 r.</li> <li>▪ kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV</li> </ul>
Pebody 2016	<p>W sezonie 2015-2016 na terenie Wielkiej Brytanii zaproponowano szczepienie szczepionką QLAIV przeciwko grypie dzieciom w wieku od 2 do 4 lat, a także dzieciom w 1 i 2 roku chodzenia do szkoły. W Irlandii Płn., Szkocji oraz w niektórych pilotażowych rejonach Anglii szczepionką QLAIV zaproponowano także starszym dzieciom uczęszczającym do szkoły podstawowej. Dzieciom z klinicznych grup ryzyka w wieku od 2-17 lat zaproponowano szczepienie QLAIV, jeśli nie miały one do niego przeciwwskazań, w innym wypadku zaproponowano im szczepienie czterowalentną szczepionką inaktywowaną (QIV). Wszystkim dzieciom w wieku od 6 mies. życia do 23 mies. życia z klinicznych grup ryzyka zaproponowano szczepienie IIV.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci, którzy zgłosili się do placówek opieki zdrowotnej z objawami grypopodobnymi (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) w okresie &lt;14 dni od szczepienia</li> <li>▪ brak danych dotyczących dokładnej daty pojawienia się objawów (ILI)</li> <li>▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu &gt;7 dni</li> <li>▪ próbka pobrana przed 1 października 2015 r.</li> <li>▪ brak danych dotyczących statusu szczepienia</li> <li>▪ kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV</li> </ul>
Pebody 2017	<p>W sezonie 2016-2017 na terenie Wielkiej Brytanii zaproponowano szczepienie szczepionką QLAIV przeciwko grypie dzieciom w wieku od 2 do 8 lat lub QIV, jeśli QLAIV było przeciwwskazane. Z kolei w Szkocji i Północnej Irlandii QLAIV było również zaproponowane pozostałym dzieciom szkoły podstawowej (do 11 r.ż).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci, którzy zgłosili się do placówek opieki zdrowotnej z objawami grypopodobnymi (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) &lt;14 dni od szczepienia</li> <li>▪ brak danych dotyczących dokładnej daty pojawienia się objawów (ILI)</li> <li>▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu &gt;7 dni</li> <li>▪ próbka pobrana przed 1 października 2016 r.</li> <li>▪ brak danych dotyczących statusu szczepienia</li> <li>▪ kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV</li> <li>▪ brak danych dotyczących statusu grypy</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia
<p><i>Pebody 2017a</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzieci w wieku 2-6 lat (w dniu 1 września 2015 r.), którzy mogli być zaszczepione przeciw grypie i które były hospitalizowane z potwierdzoną laboratoryjnie gripą (RT-PCR) w okresie między 40 tyg. 2015 r., a 20 tyg. 2016 r. (przypadki), które odnaleziono w rejestrze <i>UK Severe Influenza Surveillance System</i></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ otrzymanie szczepionki IIV</li> <li>▪ szczepienie w ciągu 14 dni poprzedzających przyjęcie do szpitala</li> </ul>
<p><i>Pebody 2019</i></p>	<p>W sezonie 2017-2018 na terenie Wielkiej Brytanii zaproponowano szczepienie szczepionką QLAIV przeciwko grypie dzieciom w wieku od 2 do 8 lat. Dodatkowo w Anglii szczepionkę tę proponowano w niektórych pilotażowych regionach pozostałym dzieciom ze szkoły podstawowej (9-11 lat). Natomiast w Szkocji i Północnej Irlandii QLAIV było również zaproponowane wszystkim dzieciom szkoły podstawowej (w tym w wieku 9-11 lat).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci, którzy zgłosili się do placówek opieki zdrowotnej z objawami grypopodobnymi (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) &lt;14 dni od szczepienia</li> <li>▪ brak danych dotyczących dokładnej daty pojawienia się objawów (ILI)</li> <li>▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu &gt;7 dni</li> <li>▪ próbka pobrana przed 1 października 2017 r.</li> <li>▪ brak danych dotyczących statusu szczepienia</li> <li>▪ kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV</li> </ul>
<p><i>Pebody 2020</i></p>	<p>W sezonie 2017-2018 na terenie Wielkiej Brytanii zaproponowano szczepienie szczepionką QLAIV przeciwko grypie dzieciom w wieku od 2 do 9 lat. Dodatkowo w niektórych pilotażowych regionach Anglii, Szkocji i Irlandii Północnej szczepionkę tę proponowano wszystkim dzieciom ze szkoły podstawowej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci, którzy zgłosili się do placówek opieki zdrowotnej z objawami grypopodobnymi (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) &lt;14 dni od szczepienia</li> <li>▪ brak danych dotyczących dokładnej daty pojawienia się objawów (ILI)</li> <li>▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu &gt;7 dni</li> <li>▪ próbka pobrana przed 1 października 2018 r.</li> <li>▪ brak danych dotyczących statusu szczepienia</li> <li>▪ kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV</li> <li>▪ brak danych dotyczących statusu grypy</li> </ul>
<p><i>Pebody 2020a</i></p>	<p>Na podstawie rejestru <i>Respiratory DataMart Surveillance system</i> do badania włączano dzieci w wieku 2-17 lat (w dniu odjęcia danych 31 sierpnia 2018 r.), którzy byli przyjęci do szpitala i którzy mieli wykonany wymaz między 40 tyg. 2018 r. a 20 tyg. 2019 r. Każdy z chorych musiał mieć wykonany test RT-PCR w kierunku zakażenia wirusem grypy (osoby dodatnie traktowano jako przypadki, a ujemne jako kontrole).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci którzy zgłosili się do placówek opieki zdrowotnej z objawami grypopodobnymi (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) &lt;14 dni od szczepienia</li> <li>▪ brak danych dotyczących dokładnej daty pojawienia się objawów (ILI)</li> <li>▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu &gt;7 dni</li> <li>▪ próbka pobrana przed 1 października 2018 r.</li> <li>▪ brak danych dotyczących statusu szczepienia</li> <li>▪ kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV</li> </ul> <p>brak danych dotyczących statusu grypy</p>
<p><i>Nohynek 2016</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wszystkie dzieci na stałe zamieszkujące w Finlandii urodzone w 2013 roku (2-letnie)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niekompletne dane dotyczące statusu szczepienia</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak wpisu w bazie danych dotyczących narodzin – <i>National Medical Birth Register</i> (NMBR)</li> </ul>
<i>SIVE II</i>	Włączano informacje na temat dzieci w wieku 2-11 lat leczonych w ramach praktyki ogólnej od 230 szkockich lekarzy w powiązaniu z danymi z następujących rejestrów: <i>Scottish Immunisation &amp; Recall Service, Health Protection Scotland virology database, Scottish hospitals and the Scottish death register</i> .
<i>Stuurman 2020</i> (projekt DRIVE)	<p><b>Do badań typu TNCC</b> włączano osoby w wieku <math>\geq 6</math> miesięcy, u których w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej stwierdzono choroby grypopodobne (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) zgodnie z definicją ECDC lub ostre zakażenie dróg oddechowych o ciężkim przebiegu w ramach hospitalizacji (SARI, z ang. <i>severe acute respiratory infection</i>), zgodnie z definicją IMOVE + 2017/18 i u których pobrano wymaz do potwierdzenia laboratoryjnego grypy w ciągu <math>&lt; 8</math> dni po wystąpieniu objawów. Wykluczano osoby, u których stwierdzono przeciwwskazania do wykonania szczepienia przeciw grupie lub takie, u których w tym samym sezonie grypowym już potwierdzono jej wystąpienie. Dodatkowo w badaniach prowadzonych w szpitalach wykluczano osoby, które były hospitalizowane w ciągu <math>&lt; 48</math> godzin przed wystąpieniem objawów, a także u których objawy wystąpiły w ciągu <math>\geq 48</math> godzin po przyjęciu do szpitala.</p> <p><b>Do fińskiego populacyjnego badania kohortowego</b> włączano osoby w wieku od 6 miesięcy do 6 lat i <math>&gt; 65</math> lat – dane pochodziły z 5 rejestrów państwowych (<i>Population Information System, National Vaccination Register, National Infectious Diseases Register, Register of Primary Health Care Visits, Care Register for Health Care</i>). Przypadki były definiowane tylko na podstawie laboratoryjnego potwierdzenia grypy, a nie w oparciu o kryteria kliniczne.</p>

### 7.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniach *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017*, *Pebody 2019* i *Pebody 2020* włączano zarówno dzieci, jak i dorosłych. Mimo przedstawienia wyników w poszukiwanych w niniejszym raporcie podgrupach wiekowo, nie przedstawiono osobnej charakterystyki populacji dla osób  $< 18$  lat, z wyjątkiem statusu szczepienia. Charakterystyka populacji pediatrycznej w niektórych aspektach (m.in. przynależności do grup podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy, czasu od wystąpienia objawów do pobrania wymazu, ekspozycji na dym tytoniowy czy ogólnego stanu zdrowia) może się znacznie różnić od przedstawionej całościowej charakterystyki populacji, dlatego do interpretacji opublikowanych danych w kontekście populacji branej pod uwagę w niniejszej analizie należy podejść z ostrożnością.

W badaniu *Nohynek 2016* w charakterystyce populacji położono nacisk na status socjoekonomiczny oraz zawodowy matek włączanych do badania dzieci oraz na dane dotyczące okresu okołoporodowego. Tylko nieliczne czynniki (płeć, obecność chorób przewlekłych, ekspozycja na dym tytoniowy) pokrywają się z czynnikami uwzględnionymi w charakterystyce populacji w innych włączonych badaniach.

W związku z różnicami w prezentacji danych w poszczególnych badaniach zestawienie wyników w jednej tabeli było niemożliwe, dlatego charakterystykę populacji przedstawiono osobno dla każdego badania. W badaniach *Baum 2020* i *SIVE II* nie przedstawiono informacji na temat charakterystyki uwzględnionych pacjentów.

### 7.2.2.2.1 Badanie *Chung 2019*

Łącznie do badania *Chung 2019* włączono 17173 dzieci w wieku 2-17 lat z 42 stanów USA. 40% włączonej populacji pochodził z badania USFLUVE, 22% z badania LSU, 21% z badania ICICLE, 11% z badania USA-FSAM oraz 6% z badania IISP. Największy odsetek włączonej populacji pochodził z sezonu grypowego 2014-2015 i wynosił 47%. Średnia wieku w populacji włączonej do badania LSU była nieznacznie niższa (6,4 lat) w porównaniu do średniej ze wszystkich badań (7,4 lat), a średnia wieku w badaniach IISP oraz USAFSAM była nieznacznie wyższa (8,0 lat). Zakażenie wirusem grypy wykazano łącznie w 1/4 próbek (n = 4244), z których w 37% (n = 1528) wykryto obecność wirusa typu A (H3N2), w 25% (n = 1082) wirusa typu A (H1N1)pdm09, a w 12% (n = 519) nieokreślony podtyp wirusa A. Wirus grypy typu B był obecny w 25% próbek, z czego w 234 próbkach wykazano obecność wirusa grypy z linii Victoria, a w 213 próbkach obecne były wirusy z linii Yamagata. Liczba zaszczepionych osób wynosiła 6558 (38%), z czego 30% stanowiły osoby zaszczepione QLAIV (n = 1979). Pośród osób, które otrzymały IIV obserwowany wiek był niższy, występował wyższy odsetek osób z grup podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy oraz wyższy odsetek występowania astmy, niż w grupie osób szczepionych QLAIV. Liczba próbek potwierdzających zakażenie wirusem grypy była najwyższa w sezonie 2014-2015 (27%), nieco niższa w sezonie 2015-2016 (26%) i najniższa w sezonie 2013-2014 (19%). Szczegółową charakterystykę populacji w badaniu *Chung 2019* przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 53. Charakterystyka populacji we włączonych badaniach w publikacji *Chung 2019*.

Charakterystyka pa- cjenta	Badania						Status szczepienia				Status zakażenia wirusem grypy				
	Ogółem <sup>2</sup>	USFLUVE <sup>2</sup>	LSU <sup>2</sup>	ICICLE <sup>2</sup>	USAFSAM <sup>2</sup>	IISP <sup>2</sup>	Nieszcze- pieni <sup>2</sup>	IIV <sup>2</sup>	QLAIV <sup>2</sup>	Ujemny <sup>2</sup>	Dodatni <sup>2</sup>	typ A (H1N1) pdm09 <sup>2</sup>	typ A (H3N2) <sup>2</sup>	typ A (nie- określony) <sup>2</sup>	typ B <sup>2</sup>
<b>Ogółem</b>															
N	17173	6793	3822	3521	1935	1102	7574 (59%)	3852 (30%)	1503 (12%)	12929	4244	1082	1582	519	1061
<b>Sezon grypowy</b>															
2013-2014	4030 (23,5%)	1526 (22,5%)	1024 (26,8%)	897 (25,5%)	378 (19,5%)	205 (18,6%)	1804 (24%)	1020 (26%)	424 (28%)	3248 (25,1%)	782 (18,4%)	507 (46,9%)	46 (2,9%)	152 (29,3%)	77 (7,3%)
2014-2015	8060 (46,9%)	3323 (48,9%)	1892 (49,5%)	1642 (46,6%)	893 (46,1%)	310 (28,1%)	3517 (46%)	1611 (42%)	775 (52%)	5903 (45,7%)	2157 (50,8%)	3 (0,3%)	1467 (92,7%)	262 (50,5%)	425 (40,0%)
2015-2016	5083 (29,6%)	1944 (28,6%)	906 (23,7%)	982 (27,9%)	664 (34,3%)	587 (53,3%)	2253 (30%)	1221 (32%)	304 (20%)	3778 (29,2%)	1305 (30,7%)	572 (52,9%)	69 (4,4%)	105 (20,2%)	559 (52,7%)
<b>Wiek</b>															
średni wiek (SD)	7,4 (4,4)	7,8 (4,6)	6,4 (4,2)	7,0 (4,1)	8,0 (4,5)	8,0 (4,6)	7,6 (4,6)	6,5 (4,5)	7,0 (3,9)	7,2 (4,5)	7,9 (4,2)	7,0 (4,0)	8,4 (4,3)	6,4 (3,8)	8,6 (4,2)
2-4 lat	5846 (34,0%)	2146 (31,6%)	1655 (43,3%)	1187 (33,7%)	539 (27,9%)	319 (28,9%)	2531 (33%)	1751 (45%)	504 (34%)	4786 (37,0%)	1060 (25,0%)	338 (31,2%)	336 (21,2%)	198 (38,2%)	188 (17,7%)
5-8 lat	5182 (30,2%)	1908 (28,1%)	1167 (30,5%)	1199 (34,1%)	598 (30,9%)	310 (28,1%)	2186 (29%)	964 (25%)	531 (35%)	3681 (28,5%)	1501 (35,4%)	420 (38,8%)	530 (33,5%)	186 (35,8%)	365 (34,4%)
9-17 lat	6145 (35,8%)	2739 (40,3%)	1000 (26,2%)	1135 (32,2%)	798 (41,2%)	473 (42,9%)	2857 (38%)	1137 (30%)	468 (31%)	4462 (34,5%)	1683 (39,7%)	324 (29,9%)	716 (45,3%)	135 (26%)	508 (47,9%)
<b>Płeć</b>															
liczba kobiet	8339 (48,9%)	3269 (48,1%)	1849 (48,4%)	1727 (49,0%)	943 (48,7%)	551 (50,0%)	3680 (49%)	1852 (48%)	780 (52%)	6312 (48,8%)	2027 (47,8%)	516 (47,7%)	780 (49,3%)	237 (45,7%)	494 (46,6%)
<b>Rasa</b>															
rasa biała (nie-latynoska)	7162 (42,3%)	4436 (65,3%)	bd.	2126 (60,4%)	bd.	600 (54,4%)	2801 (62%)	1953 (65%)	822 (73%)	5576 (43,1%)	1586 (37,4%)	457 (42,2%)	743 (47,0%)	12 (2,3%)	374 (35,2%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Charakterystyka pacjenta	Badania						Status szczepienia					Status zakażenia wirusem grypy			
	Ogółem <sup>2</sup>	USFLUVE <sup>2</sup>	LSU <sup>2</sup>	ICICLE <sup>2</sup>	USAFSAM <sup>2</sup>	IISP <sup>2</sup>	Nieszczepieni <sup>2</sup>	IIV <sup>2</sup>	QLAIV <sup>2</sup>	Ujemny <sup>2</sup>	Dodatni <sup>2</sup>	typ A (H1N1) pdm09 <sup>2</sup>	typ A (H3N2) <sup>2</sup>	typ A (nieokreślony) <sup>2</sup>	typ B <sup>2</sup>
rasa czarna (nie-latynoska)	1392 (8,1%)	700 (10,3%)	bd.	566 (16,1%)	bd.	126 (11,4%)	640 (14%)	315 (10%)	74 (7%)	1029 (8,0%)	363 (8,9%)	124 (11,5%)	135 (8,5%)	6 (1,2%)	98 (9,2%)
inna rasa (nie-latynoska)	1005 (5,9%)	754 (11,1%)	bd.	215 (6,1%)	bd.	36 (3,3%)	345 (8%)	315 (10%)	85 (8%)	745 (5,8%)	260 (6,1%)	65 (6,0%)	110 (7,0%)	3 (0,6%)	82 (7,7%)
latynoska, jakakolwiek rasa	1603 (9,3%)	851 (12,5%)	bd.	601 (17,1%)	bd.	151 (13,7%)	713 (16%)	425 (14%)	151 (13%)	1289 (10,0%)	314 (7,4%)	81 (7,5%)	126 (8,0%)	2 (0,4%)	105 (9,9%)
<b>Zakażenia układu oddechowego</b>															
gorączka	9905 (57,7%)	4061 (59,8%)	bd.	3521 (100,0%)	1496 (77,3%)	827 (75,0%)	3611 (48%)	2281 (59%)	962 (64%)	6854 (53,0%)	3051 (71,9%)	841 (77,7%)	1356 (85,7%)	24 (4,6%)	830 (78,2%)
kaszel	12 213 (71,1%)	6793 (100%)	bd.	3042 (86,4%)	1598 (82,6%)	780 (70,8%)	4719 (62%)	3049 (79%)	1141 (76%)	8909 (68,9%)	3304 (77,9%)	955 (88,3%)	1454 (91,9%)	26 (5%)	869 (81,9%)
ból gardła	8115 (47,3%)	3941 (58,0%)	bd.	2350 (66,7%)	1138 (58,8%)	686 (62,3%)	3256 (43%)	1816 (47%)	824 (55%)	5896 (45,6%)	2219 (52,3%)	561 (51,8%)	1009 (63,8%)	16 (3,1%)	633 (59,7%)
objawy grypopodobne (z ang. <i>influenza-like illness</i> ) <sup>3</sup>	9629 (56,1%)	4061 (59,8%)	bd.	3416 (97,0%)	1389 (71,8%)	763 (69,2%)	3501 (46%)	2222 (58%)	928 (62%)	6651 (51,4%)	2978 (70,2%)	816 (75,4%)	1332 (84,2%)	23 (4,4%)	807 (76,1%)
<b>Grupa ryzyka ciężkiego przebiegu grypy<sup>4</sup></b>															
ogółem	2419 (14,1%)	1691 (24,9%)	bd.	728 (20,7%)	bd.	bd.	912 (22%)	974 (34%)	108 (10%)	1994 (15,4%)	425 (10,0%)	99 (9,1%)	214 (13,5%)	17 (3,3%)	109 (10,3%)
astma	2036 (11,9%)	1443 (21,2%)	bd.	593 (16,8%)	bd.	bd.	767 (18%)	816 (29%)	80 (8%)	1663 (12,9%)	373 (8,8%)	87 (8,0%)	186 (11,8%)	17 (3,3%)	97 (9,1%)
<b>Region publicznej opieki zdrowotnej<sup>1</sup></b>															
CT, ME, MA, NH, RI, i VT	23 (0,1%)	0	0	0	23 (1,2%)	0	7 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	10 (0,1%)	13 (0,3%)	2 (0,2%)	10 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,1%)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Charakterystyka pa- cjenta	Badania						Status szczepienia					Status zakażenia wirusem grypy			
	Ogółem <sup>2</sup>	USFLUVE <sup>2</sup>	LSU <sup>2</sup>	ICICLE <sup>2</sup>	USAFSAM <sup>2</sup>	IISP <sup>2</sup>	Nieszczepi- eni <sup>2</sup>	IIV <sup>2</sup>	QLAIV <sup>2</sup>	Ujemny <sup>2</sup>	Dodatni <sup>2</sup>	typ A (H1N1) pdm09 <sup>2</sup>	typ A (H3N2) <sup>2</sup>	typ A (nie- określony) <sup>2</sup>	typ B <sup>2</sup>
NJ i NY	372 (2,2%)	0	0	0	226 (11,7%)	146 (13,2%)	132 (2%)	26 (1%)	17 (1%)	175 (1,4%)	197 (4,6%)	55 (5,1%)	65 (4,1%)	1 (0,2%)	76 (7,2%)
DE, DC, MD, PA, VA, i WV	1313 (7,6%)	1237 (18,2%)	0	0	76 (3,9%)	0	570 (8%)	326 (8%)	112 (7%)	1008 (7,8%)	305 (7,2%)	110 (10,2%)	128 (8,1%)	3 (0,6%)	64 (6,0%)
AL, FL, GA, KY, MS, NC, SC, i T	1902 (11,1%)	0	0	1328 (37,7%)	353 (18,2%)	221 (20,1%)	685 (9%)	450 (12%)	248 (17%)	1383 (10,7%)	519 (12,2%)	201 (18,6%)	198 (12,5%)	1 (0,2%)	119 (11,2%)
IL, IN, MI, MN, OH, i WI	4718 (27,5%)	2890 (42,5%)	0	1132 (32,1%)	41 (2,1%)	655 (59,4%)	1800 (24%)	1349 (35%)	421 (28%)	3570 (27,6%)	1148 (27,0%)	362 (33,5%)	561 (35,5%)	13 (2,5%)	212 (20,0%)
AK, LA, NM, OK, i TX	6733 (39,2%)	1425 (21,0%)	3822 (100%)	1040 (29,5%)	446 (23,0%)	0	3624 (48%)	1225 (32%)	414 (28%)	5263 (40,7%)	1470 (34,6%)	196 (18,1%)	353 (22,3%)	496 (95,6%)	425 (40,1%)
IA, KS, MO, i NE	56 (0,3%)	0	0	0	56 (2,9%)	0	16 (<1%)	7 (<1%)	5 (<1%)	28 (0,2%)	28 (0,7%)	7 (0,6%)	13 (0,8%)	2 (0,4%)	6 (0,6%)
CO, MT, ND, SD, UT, i WY	355 (2,1%)	0	0	0	275 (14,2%)	80 (7,3%)	87 (1%)	66 (2%)	41 (3%)	194 (1,5%)	161 (3,8%)	47 (4,3%)	83 (5,2%)	0 (0%)	31 (2,9%)
AZ, CA, HI, i NV	200 (1,2%)	0	0	0	200 (10,3%)	0	48 (1%)	43 (1%)	28 (2%)	119 (0,9%)	81 (1,9%)	35 (3,2%)	31 (2,0%)	0 (0%)	15 (1,4%)
AK, ID, OR, i WA	1501 (8,7%)	1241 (18,3%)	0	21 (0,6%)	239 (12,4%)	0	605 (8%)	358 (9%)	216 (14%)	1179 (9,1%)	322 (7,6%)	67 (6,2%)	140 (8,8%)	3 (0,6%)	112 (10,6%)
<b>Czas od początku objawów do włączenia</b>															
0-2 dni	7599 (44,2%)	2550 (37,5%)	bd.	2528 (71,8%)	1935 (100%)	586 (53,2%)	2185 (42%)	1443 (44%)	589 (44%)	4217 (32,6%)	1446 (34,1%)	415 (38,4%)	678 (42,9%)	7 (1,3%)	346 (32,6%)
3-4 dni	3926 (22,9%)	2659 (39,1%)	bd.	993 (28,2%)	0	274 (24,9%)	2229 (43%)	1387 (42%)	562 (42%)	4178 (32,3%)	1683 (39,7%)	492 (45,5%)	693 (43,8%)	13 (2,5%)	485 (45,7%)
5-7 dni	1713 (10,0%)	1584 (23,3%)	bd.	0	0	129 (11,7%)	750 (15%)	467 (14%)	178 (13%)	1395 (10,8%)	318 (7,5%)	97 (9,0%)	140 (8,8%)	8 (1,5%)	73 (6,9%)
<b>Linia wirusa grypy typu B</b>															

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Charakterystyka pacjenta	Badania						Status szczepienia				Status zakażenia wirusem grypy				
	Ogółem <sup>2</sup>	USFLUVE <sup>2</sup>	LSU <sup>2</sup>	ICICLE <sup>2</sup>	USAFSAM <sup>2</sup>	IISP <sup>2</sup>	Nieszczepieni <sup>2</sup>	IIV <sup>2</sup>	QLAIV <sup>2</sup>	Ujemny <sup>2</sup>	Dodatni <sup>2</sup>	typ A (H1N1) pdm09 <sup>2</sup>	typ A (H3N2) <sup>2</sup>	typ A (nieokreślony) <sup>2</sup>	typ B <sup>2</sup>
brak linii	614 (3,6%)	3 (0,0%)	143 (3,7%)	235 (6,7%)	221(11,4%)	12 (1,1%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
B/Yamagata	213 (1,2%)	193 (2,3%)	bd.	bd.	bd.	20 (1,8%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
B/Victoria	234 (1,4%)	159 (2,8%)	bd.	bd.	bd.	75 (6,8%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

<sup>1</sup> AL, Alabama; AK, Alaska; AZ, Arizona; CA, California; CO, Colorado; CT, Connecticut; DC, District of Columbia; DE, Delaware; FL, Florida; GA, Georgia; HI, Hawaii; IA, Iowa; ID, Idaho; IL, Illinois; IN, Indiana; KS, Kansas; KY, Kentucky; LA, Louisiana; MA, Massachusetts; MD, Maryland; ME, Maine; MI, Michigan; MN, Minnesota; MO, Missouri; MS, Mississippi; MT, Montana; NC, North Carolina; ND, North Dakota; NE, Nebraska; NH, New Hampshire; NJ, New Jersey; NM, New Mexico; NV, Nevada; NY, New York; OH, Ohio; OK, Oklahoma; OR, Oregon; PA, Pennsylvania; RI, Rhode Island; SC, South Carolina; SD, South Dakota; TN, Tennessee; TX, Texas; UT, Utah; VA, Virginia; VT, Vermont; WA, Washington; WI, Wisconsin; WV, West Virginia; WY, Wyoming;

<sup>2</sup> procenty obliczane w kolumnach;

<sup>3</sup> objawy grypopodobne zdefiniowano jako obecność gorączki oraz kaszlu i/lub bólu gardła;

<sup>4</sup> grupa podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy została zdefiniowana jako obecność  $\geq 1$  rozpoznania określonego w wytycznych ACIP jako stan zwiększonego ryzyka powikłanego przebiegu grypy, odnotowanego w dokumentacji medycznej w okresie roku poprzedzającego włączenie do badania.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

### 7.2.2.2.2 Badanie *Ohmit 2016*

łącznie do badania włączono 1049 osób w tym 618 dzieci (59%) z 232 gospodarstw domowych. Mediana liczby osób zamieszkujących w gospodarstwie domowym wynosiła 4 osoby (zakres: 4-10 osób). We wszystkich gospodarstwach domowych liczba dzieci była  $\geq 2$ , a w 68% gospodarstw domowych  $\geq 1$  dziecko znajdowało się w wieku  $< 9$  lat. 126 osób należało do grupy podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy. 661 (63%) osób miało udokumentowane otrzymanie  $\geq 1$  dawki szczepionki przeciw grypie na sezon 2013-2014, a status zaszczepienia w sezonie 2013-2014 znacząco różnił się w zależności od wieku i rasy i był najwyższy w grupie wiekowej  $< 9$  lat (71,7%) oraz u osób rasy białej i żółtej (odpowiednie 64,9% i 68,7%). Spośród zaszczepionych osób najwięcej, 559 (85%) otrzymało szczepionkę inaktywowaną przeciw grypie (IIV), a 102 (15%) osoby otrzymały szczepionkę LAIV, z czego 96% osób zaszczepionych szczepionką LAIV stanowiły dzieci w wieku 2-17 lat. Wg narodowych wytycznych dotyczących immunizacji 2017 (96%) dzieci  $< 9$  lat można było uznać za kompletnie zaszczepione. Szczegółową charakterystykę populacji w badaniu *Ohmit 2016* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Charakterystyka populacji w badaniu *Ohmit 2016*.

Parametr	Liczba włączonych osób, n (%)	Udokumentowane zaszczepienie*, n (%)	Grypa typu A (H1N1)pdm09, n (%)
<b>Ogółem</b>			
N	1049 (100%)	661 (63,0%)	47 (4,5%)
<b>Wiek</b>			
<9 lat	314 (29,9%)	225 (71,7%) <sup>1,2</sup>	22 (7,0%) <sup>1</sup>
9-17 lat	304 (29,0%)	191 (62,8%)	5 (1,6%)
18-49 lat	380 (36,2%)	215 (56,6%)	20 (5,3%)
$\geq 50$ lat	51 (4,9%)	30 (58,8%)	0 (0,0%)
<b>Rasa</b>			
rasa biała	823 (78,5%)	534 (64,9%) <sup>2</sup>	34 (4,1%) <sup>1</sup>
rasa żółta	83 (7,9%)	57 (68,7%)	6 (7,2)
rasa czarna	61 (5,8%)	35 (57,4%)	0 (0,0%)
rasa inna/nieznana	82 (7,8%)	35 (42,7%)	7 (8,5%)
<b>Płeć</b>			
żeńską	529 (50,4%)	339 (64,1%)	24 (4,5%)
męską	520 (49,6%)	322 (61,9%)	23 (4,4%)
<b>Grupa ryzyka</b>			
tak	126 (12,0%)	88 (69,8%)	10 (7,9%) <sup>1</sup>

Parametr	Liczba włączonych osób, n (%)	Udokumentowane szczepienie*, n (%)	Grypa typu A (H1N1)pdm09, n (%)
nie	923 (88,0%)	573 (62,1%)	37 (4,0%)
<b>Udokumentowane szczepienie przeciw grypie*</b>			
tak	661 (63,0%)	–	16 (2,4%) <sup>2</sup>
nie	388 (37,0%)	–	31 (8,0%)

\* zdefiniowane jako otrzymanie co najmniej jednej dawki szczepionki przeciw grypie w sezonie 2013-2014, udokumentowane w dokumentacji medycznej lub w stanowym rejestrze uodpornienia. Osoby z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy typu A (H1N1)pdm09 uznano za zaszczepione, jeśli od szczepienia do pojawienia się objawów grypopodobnych upłynęło  $\geq 14$  dni;

<sup>^</sup> 217 z 225 (96,4%) zaszczepionych dzieci <9 r.ż. uznano za kompletnie zaszczepione;

<sup>1</sup>  $p < 0,05$  porównując zaszczepionych i niezaszczepionych oraz osoby z potwierdzoną i niepotwierdzoną infekcją wirusem grypy;

<sup>2</sup>  $p < 0,001$  porównując zaszczepionych i niezaszczepionych oraz osoby z potwierdzoną i niepotwierdzoną infekcją wirusem grypy.

### 7.2.2.2.3 Badanie Buchan 2018

W publikacji *Buchan 2018* przedstawiono charakterystykę populacji łącznie dla wszystkich sezonów grypowych analizowanych w badaniu, jednak tylko w sezonie 2015-2016 spośród szczepionek żywych atenuowanych stosowano tylko szczepionkę czterowalentną (QLAIV). Łącznie do badania *Buchan 2018* włączono 10779 próbek pochodzących od 10169 dzieci i pobranych w czasie trwania 4 kolejnych sezonów grypowych. Liczba próbek pochodzących o dzieci płci męskiej była nieznacznie wyższa (53,4%). Średnia wieku wszystkich uczestników badania wyniosła 7,0 lat (SD: 4,6 lat). 505 dzieci (5%) zostało włączonych do badania w więcej niż jednym sezonie grypowym. Łączna liczba próbek potwierdzających zakażenie wirusem grypy wynosiła 3161. Łączna liczba dzieci uznanych za zaszczepione w danych sezonach grypowych wyniosła 1948, z czego LAIV otrzymało 858 dzieci (44%), a reszta otrzymała IIV. W sezonie 2015-2016, spośród szczepionek żywych atenuowanych stosowano jedynie szczepionkę czterowalentną. W sezonie 2015-2016 QLAIV otrzymało 175 (10,9%) dzieci, szczepienie IIV otrzymało 189 (11,8%) dzieci, a 1241 (77,3%) dzieci nie było zaszczepionych. Spośród kontroli w grupie dzieci, które otrzymały szczepienie IIV występował większy odsetek osób z grup ryzyka ciężkiego przebiegu grypy, niż w grupie LAIV i osób niezaszczepionych. W grupie przypadków 90,4% osób nie było zaszczepionych, a w grupie kontrolnej odsetek osób niezaszczepionych był niższy i wynosił 78,4%.

Tabela 55. Charakterystyka populacji w badaniu *Buchan 2018*.

Charakterystyka pacjenta	Status zakażenia wirusem grypy			Status szczepienia	
	kontrola	przypadek	nieszczepiony	LAIV	IIV
<b>Ogółem</b>					
N	7618	3161	5974	711	933
<b>Sezon grypowy</b>					
2012-2013	1820 (23,9%)	660 (20,9%)	1457 (24,4%)	151 (21,2%)	212 (22,7%)

Charakterystyka pacjenta	Status zakażenia wirusem grypy			Status szczepienia	
	kontrola	przypadek	nieszczepiony	LAIV	IIV
2013-2014	1902 (25,0%)	543 (17,2%)	1480 (24,8%)	151 (21,2%)	271 (29,1%)
2014-2015	2291 (30,0%)	788 (24,9%)	1796 (30,0%)	234 (32,9%)	261 (28,0%)
2015-2016*	1605 (21,1%)	1170 (37,0%)	1241 (20,8%)	175 (24,6%)	189 (20,3%)
<b>Grupa wiekowa</b>					
2-4 lat	3663 (48,1%)	1129 (35,7%)	2820 (47,2%)	374 (52,6%)	469 (50,3%)
5-8 lat	1827 (24,0%)	962 (30,4%)	1407 (23,6%)	215 (30,2%)	205 (22,0%)
9-17 lat	2128 (27,9%)	1070 (33,9%)	1747 (29,2%)	122 (17,2%)	259 (27,8%)
<b>Płeć</b>					
Liczba mężczyzn	4084 (53,6%)	1677 (53,1%)	3197 (53,5%)	380 (53,4%)	507 (54,3%)
<b>Miejsce zamieszkania</b>					
Liczba osób zamieszkujących na terenie wiejskim	1546 (20,3%)	766 (24,2%)	1303 (21,8%)	114 (16,0%)	129 (13,8%)
<b>Kwintyl dochodów w dzielnicy zamieszkania<sup>^</sup></b>					
1	1526 (20,0%)	668 (21,1%)	1229 (20,6%)	118 (16,6%)	179 (19,2%)
2	1397 (18,3%)	568 (18,0%)	1121 (18,8%)	121 (17,0%)	155 (16,6%)
3	1255 (16,5%)	539 (17,0%)	982 (16,4%)	96 (13,5%)	177 (19,0%)
4	1528 (20,1%)	614 (19,4%)	1187 (19,9%)	160 (22,5%)	181 (19,4%)
5	1689 (22,2%)	657 (20,8%)	1272 (21,3%)	192 (27,0%)	225 (24,1%)
nieznany	223 (2,9%)	115 (3,6%)	183 (3,1%)	24 (3,4%)	16 (1,7%)
<b>Grupa ryzyka ciężkiego przebiegu grypy</b>					
≥1 rozpoznanie	3377 (43,8%)	1079 (34,1%)	2441 (40,8%)	286 (40,2%)	620 (66,5%)
≥1 schorzenie przewlekłe	2330 (30,6%)	646 (20,4%)	1626 (27,2%)	198 (27,9%)	506 (54,2%)
wymagane wsparcie aparatury medycznej	537 (7,1%)	99 (3,1%)	308 (5,2%)	30 (4,2%)	199 (21,3%)
cukrzyca	85 (1,1%)	30 (1,0%)	66 (1,1%)	≤5 (≤1,0%)	17 (1,8%)
astma	1541 (20,2%)	565 (17,9%)	1177 (19,7%)	134 (18,9%)	230 (24,7%)
<b>Miesiąc pobrania wymazu w kierunku zakażenia wirusem grypy</b>					
2 mies. przed miesiącem, na który przypadek szczyt zachorowań	754 (9,9%)	90 (2,9%)	678 (11,4%)	29 (4,1%)	47 (5,0%)
1 mies. przed miesiącem, na który przypadek szczyt zachorowań	1281 (16,8%)	648 (20,5%)	1060 (17,7%)	94 (13,2%)	127 (13,6%)
miesiącem, na który przypadek szczyt zachorowań	1752 (23,0%)	1238 (39,2%)	1374 (23,0%)	166 (23,4%)	212 (22,7%)
1 mies. po miesiącu, na który przypadek szczyt zachorowań	1520 (20,0%)	699 (22,1%)	1144 (19,2%)	174 (24,5%)	202 (21,7%)

Charakterystyka pacjenta	Status zakażenia wirusem grypy			Status szczepienia	
	kontrola	przypadek	nieszczepiony	LAIV	IIV
2 mies. po miesiącu, na który przypadł szczyt zachorowań	1143 (15,0%)	280 (8,9%)	838 (14,0%)	138 (19,4%)	167 (17,9%)
3 mies. po miesiącu, na który przypadł szczyt zachorowań	722 (9,5%)	134 (4,2%)	547 (9,22%)	67 (9,4%)	108 (11,6%)
4 mies. po miesiącu, na który przypadł szczyt zachorowań	446 (5,9%)	72 (2,3%)	333 (5,6%)	43 (6,1%)	70 (7,5%)
Miejsce zgłoszenie się pacjenta/rozpoznanie					
szpital	2920 (38,3%)	591 (18,7%)	2221 (37,2%)	262 (36,9%)	437 (46,8%)
odział ratunkowy	2968 (39,0%)	1546 (48,9%)	2359 (39,5%)	274 (38,5%)	335 (35,9%)
gabinet lekarski	1249 (16,4%)	743 (23,5%)	1010 (16,9%)	129 (18,1%)	110 (11,8%)
bd.	481 (6,3%)	281 (8,9%)	384 (6,4%)	46 (6,5%)	51 (5,5%)
Status szczepienia					
LAIV	711 (9,3%)	147 (4,7%)	bd.	bd.	bd.
IIV	933 (12,3%)	157 (5,0%)	bd.	bd.	bd.
brak szczepienia	5974 (78,4%)	2857 (90,4%)	bd.	bd.	bd.

\* dane z tego roku dotyczą tylko szczepionki QLAIV;

^ kwintyl 1 oznacza najniższy dochód, a kwintyl 5 najwyższy dochód.

#### 7.2.2.2.4 Badanie Boddington 2019

Większość pacjentów włączonych do próby *Boddington 2019* stanowiły dzieci w wieku 2-4 lat (47,7%), a odsetek płci był porównywalny – 52,3% mężczyzn i 47,7% kobiet. Większość dzieci była rasy białej (77,4%). U 53,1% dzieci zidentyfikowano czynnik ryzyka, z czego więcej było w grupie kontroli niż przypadków, odpowiednio 52,9% vs 29,0%. Prawie jedna trzecia pacjentów była zaszczepiona przeciw grypie w analizowanym sezonie, z czego większość (62,2%) otrzymała szczepionkę donosową.

Tabela 56. Charakterystyka populacji w badaniu *Boddington 2019*.

Parametr	Przypadki	Kontrola	Ogółem	p
N	348	629	977	-
Wiek				
2-4	156 (44,8%)	310 (49,3%)	466	0,556
5-6	50 (14,4%)	81 (12,9%)	131	
7-8	46 (13,2%)	68 (10,8%)	114	
9-11	36 (10,3%)	56 (8,9%)	92	
12-16	60 (17,2%)	114 (18,1%)	174	
Rasa				



Parametr	Przypadki	Kontrola	Ogółem	p
rasa biała	250 (71,8%)	495 (78,7%)	745	
rasa azjatycka	57 (16,4%)	72 (11,4%)	129	
rasa czarna	5 (1,4%)	15 (2,4%)	20	0,028
inna	31 (8,9%)	38 (6,0%)	69	
brak informacji	5 (1,4%)	9 (1,4%)	14	
<b>Płeć</b>				
żeńską	158 (45,4%)	308 (49,0%)	466	0,285
męską	190 (54,6%)	321 (51,0%)	511	
<b>Grupa ryzyka</b>				
tak	101 (29,0%)	333 (52,9%)	434	
nie	132 (37,9%)	251 (39,9%)	383	< 0,0001
brak informacji	115 (33,0%)	45 (7,2%)	160	
<b>Status szczepienia</b>				
tak	78 (26,3%)	219 (73,7%)	297	< 0,0001
nie	270 (39,7%)	410 (60,3%)	680	
<b>Droga podania szczepionki</b>				
domięśniowo	27 (7,8%)	78 (12,4%)	105	
donosowo	46 (13,2%)	127 (20,2%)	173	0,869
brak informacji	5 (1,4%)	15 (2,4%)	20	

#### 7.2.2.2.5 Badanie King 2018

W badaniu *King 2018* uwzględniono łącznie 161 osób, wśród których szczepienie QLAIV otrzymało 62 osoby, a szczepienie LAIV 99 pacjentów. Średni wiek włączonych osób wyniósł 9,6 lat w grupie QLAIV i 10,7 w grupie LAIV. Większość analizowanych osób stanowili pacjenci rasy białej (92%). W obu grupach było nieco więcej mężczyzn. Ogółem badacze podali, że grupy były dobrze podobne pod względem płci, rasy oraz innych analizowanych w próbie czynników. Jediną istotną różnicę stwierdzono w przypadku osób z grupy wysokiego ryzyka – było ich istotnie więcej wśród pacjentów, którzy otrzymali szczepienie LAIV ( $p = 0,0006$ ).

Tabela 57. Charakterystyka populacji w badaniu *King 2018*.

Parametr	QLAIV	LAIV
N	62	99
<b>Wiek</b>		
5-8 lat	27 (44%)	36 (36%)

Parametr	QLAIV	LAIV
9-17 lat	35 (56%)	63 (64%)
średni	9,6	10,7
Rasa		
biała (bez Hiszpan)	57 (92%)	91 (92%)
Hiszpanie	4 (6%)	5 (5%)
inna	1 (2%)	3 (3%)
<b>grupa wysokiego ryzyka (<i>high risk condition</i>)</b>	6 (10%)	34 (34%)
<b>płeć żeńska</b>	30 (48%)	42 (42%)

### 7.2.2.2.6 Badanie *Pebody 2015*

W badaniu *Pebody 2015* 2029 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 902 osoby zostały potraktowane jako przypadki (z ang. *cases*). W grupie osób < 18 r.ż. 507 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 195 osoby potraktowano jako przypadki (z ang. *cases*), z czego najwięcej odnotowano przypadków zakażenia szczepem H3N2 (20,3%). W grupie kobiet rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa oraz odsetek kontroli był podobny do rozkładu w grupie mężczyzn. Liczba włączonych kobiet była większa, niż liczba włączonych mężczyzn (1699 vs 1219). W obrębie grup ryzyka cięższego przebiegu zaobserwowano podobny rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa oraz odsetek kontroli co w grupie osób bez czynników ryzyka. W grupie osób zaszczepionych szczepionką donosową zaobserwowano większy odsetek kontroli (80,5% vs 55%) oraz mniejszy odsetek przypadków zakażenia typem H3N2 (15,9% vs 30%) w porównaniu do grupy osób zaszczepionych domięśniowo.

Tabela 58. Charakterystyka populacji w badaniu *Pebody 2015*.

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	p
Ogółem						
N	2 029	184	60	629	31	
Wiek						
<18 lat	507 (72,3%)	33 (4,7%)	16 (2,3%)	142 (20,3%)	4 (0,6%)	0,062
18-44 lat	770 (69,1%)	60 (5,4%)	27 (2,4%)	244 (21,9%)	16 (1,4%)	
45-64 lat	502 (66,1%)	79 (10,4%)	16 (2,1%)	157 (20,7%)	6 (0,8%)	
≥65 lat	250 (71%)	12 (3,4%)	1 (0,3%)	84 (23,9%)	5 (1,4%)	
brak informacji	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	p
<b>Płeć</b>						
żeńska	1198 (70,6%)	101 (5,9%)	34 (2%)	352 (20,7%)	14 (0,8%)	0,077
męska	822 (67,5%)	83 (6,8%)	26 (2,1%)	271 (22,2%)	17 (1,4%)	
brak informacji	9 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (40%)	0 (0%)	
<b>Baza danych</b>						
Irlandia Płn.	67 (55,4%)	9 (7,4%)	2 (1,7%)	28 (23,1%)	15 (12,4%)	<0,001
RCGP (Anglia)	832 (65,5%)	100 (7,9%)	40 (3,1%)	300 (23,6%)	0 (0%)	
SMN (Anglia)	235 (75,1%)	15 (4,8%)	3 (1%)	54 (17,3%)	6 (1,9%)	
Szkocja	867 (74%)	60 (5,1%)	15 (1,3%)	221 (18,9%)	10 (0,9%)	
Walia	28 (51,9%)	0 (0%)	0 (0%)	26 (48,1%)	0 (0%)	
<b>Grupa ryzyka</b>						
nie	1376 (68,7%)	149 (7,4%)	48 (2,4%)	416 (20,8%)	17 (0,8%)	0,473
tak	479 (70,1%)	28 (4,1%)	6 (0,9%)	158 (23,1%)	12 (1,8%)	
brak informacji	174 (71,3%)	7 (2,9%)	6 (2,5%)	55 (22,5%)	2 (0,8%)	
<b>Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu</b>						
0-1 dni	275 (67,1%)	22 (5,4%)	9 (2,2%)	100 (24,4%)	4 (1%)	<0,001
2-4 dni	975 (64,4%)	108 (7,1%)	34 (2,2%)	380 (25,1%)	20 (1,3%)	
5-7 dni	779 (77,4%)	54 (5,4%)	17 (1,7%)	149 (14,8%)	7 (0,7%)	
<b>Status szczepienia</b>						
nieszczepiony	1507 (68,5%)	151 (6,9%)	53 (2,4%)	469 (21,3%)	21 (1%)	0,104
szczepiony (14-91 dni przed włączeniem%)	293 (73,8%)	6 (1,5%)	1 (0,3%)	93 (23,4%)	4 (1%)	
szczepiony (>91 dni przed włączeniem%)	229 (68,4%)	27 (8,1%)	6 (1,8%)	67 (20%)	6 (1,8%)	
<b>Droga podania szczepionki (w grupie &lt;18 lat%)</b>						
domięśniowa	11 (55%)	2 (10%)	0 (0%)	6 (30%)	1 (5%)	0,022
donosowa	66 (80,5%)	0 (0%)	3 (3,7%)	13 (15,9%)	0 (0%)	
brak danych	5 (62,5%)	1 (12,5%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	

\* przedstawiono dane procentowe w taki sposób w jaki zostały przedstawione w publikacjach, odsetki sumują się do 100% w obrębie wierszy, a nie kolumn.

### 7.2.2.2.7 Badanie *Pebody 2016*

W badaniu *Pebody 2016* 2686 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 1155 osób zostały potraktowane jako przypadki (z ang. *cases*). W grupie osób 0-4 r.ż. 273 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 112 osób potraktowano

jako przypadki (z ang. *cases*), z czego najwięcej odnotowano przypadków zakażenia szczepem H1N1 (23,8%). W grupie osób 5-17 r.ż. 392 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 176 osoby potraktowano jako przypadki (z ang. *cases*), z czego najwięcej odnotowano przypadków zakażenia szczepem B (16,3%). W grupie kobiet rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa był podobny do rozkładu w grupie mężczyzn, a odsetek kontroli był wyższy w grupie kobiet (72,4% vs 66,4%). Liczba włączonych kobiet była wyższa, niż liczba włączonych mężczyzn (2248 vs 1576). W obrębie grup ryzyka cięższego przebiegu zaobserwowano znacznie większy odsetek kontroli (79,7% vs 66,5%) oraz mniejszy odsetek zakażeń typem H1N1 (13,8% vs 22,5%), niż w grupie bez czynników ryzyka. W grupie osób < 18 r.ż., które nie były zaszczepione odsetek kontroli był najniższy w porównaniu do szczepienia szczepionką domięśniową lub donosową (65,5% vs 84,2% vs 77,4%). W grupie osób zaszczepionych szczepionką donosową zaobserwowano najniższy odsetek zachorowań na grypę typu B (3,5%), ale najwyższy odsetek zachorowań na grypę typu A (H1N1) (19,1%).

Tabela 59. Charakterystyka populacji w badaniu *Pebody 2016*.

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	Ogółem	p
<b>Wiek</b>							
0-4 lat	273 (71,3%)	19 (5%)	91 (23,8%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	383	<0,0001
5-17 lat	392 (69,3%)	92 (16,3%)	78 (13,8%)	5 (0,9%)	1 (0,2%)	566	
18-44 lat	1022 (65,9%)	170 (11,0%)	348 (22,4%)	7 (0,5%)	5 (0,3%)	1 551	
45-64 lat	636 (70%)	47 (5,2%)	211 (23,2%)	7 (0,8%)	7 (0,8%)	908	
≥65 lat	346 (84,6%)	19 (4,6%)	39 (9,5%)	4 (1%)	1 (0,2%)	409	
brak informacji	17 (70,8%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	24	
<b>Płeć</b>							
żeńska	1 627 (72,4%)	188 (8,4%)	417 (18,5%)	12 (0,5%)	8 (0,4%)	2 248	<0,0001
męska	1 046 (66,4%)	162 (10,3%)	350 (22,2%)	12 (0,8%)	7 (0,4%)	1 576	
brak informacji	13 (76,5%)	1 (5,9%)	3 (17,6%)	0 (0%)	0 (0%)	17	
<b>Baza danych</b>							
Irlandia Płn.	76 (49%)	22 (14,2%)	51 (323,9%)	0 (0%)	6 (3,9%)	155	<0,0001
RCGP (Anglia)	1148 (64%)	179 (10%)	449 (25%)	19 (1,1%)	0 (0%)	1 793	
SMN (Anglia)	138 (67%)	12 (5,8%)	50 (24,3%)	1 (0,5%)	5 (2,4%)	206	
Szkocja	1242 (81,8%)	101 (6,6%)	172 (11,3%)	3 (0,2%)	4 (0,3%)	1,519	
Walia	82 (48,8%)	37 (22%)	48 (28,6%)	1 (0,6%)	0 (0%)	168	

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	Ogółem	p
<b>Grupa ryzyka</b>							
nie	1794 (66,5%)	276 (10,2%)	607 (22,5%)	14 (0,5%)	9 (0,3%)	2 697	
tak	817 (79,7%)	53 (5,2%)	141 (13,8%)	9 (0,9%)	6 (0,6%)	1 025	<0,0001
brak informacji	75 (63%)	22 (18,5%)	22 (18,5%)	1 (0,8%)	0 (0%)	119	
<b>Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu</b>							
0-1 dni	292 (67,6%)	41 (9,5%)	95 (22,0%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)	432	
2-4 dni	1351 (66,1%)	216 (10,6%)	463 (22,6%)	14 (0,7%)	5 (0,2%)	2 045	<0,0001
5-7 dni	1043 (76,5%)	94 (6,9%)	212 (15,5%)	8 (0,6%)	8 (0,6%)	1 364	
<b>Status szczepienia</b>							
nieszczepiony	1959 (66,4%)	308 (10,4%)	658 (22,3%)	15 (0,5%)	13 (0,4%)	2 949	
szczepiony (14-91 dni przed włączeniem)	377 (89,8%)	6 (1,4%)	33 (7,9%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	420	<0,0001
szczepiony (>91 dni przed włączeniem)	350 (74,2%)	37 (7,8%)	79 (16,7%)	6 (1,3%)	1 (0,2%)	472	
<b>Droga podania szczepionki (w grupie &lt;18 lat)</b>							
brak szczepienia	402 (65,5%)	94 (15,5%)	112 (18,2%)	6 (1%)	1 (0,2%)	614	
domięśniowa	16 (84,2%)	3 (15,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	19	0,01
donosowa	89 (77,4%)	4 (3,5%)	22 (19,1%)	0 (0%)	0 (0%)	115	
brak danych	12 (70,6%)	1 (5,9%)	4 (23,5%)	0 (0%)	0 (0%)	17	

\* przedstawiono dane procentowe w taki sposób w jaki zostały przedstawione w publikacjach, odsetki sumują się do 100% w obrębie wierszy, a nie kolumn.

#### 7.2.2.2.8 Badanie *Pebody* 2017

W badaniu *Pebody* 2017 2222 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 659 osoby zostały potraktowane jako przypadki (z ang. *cases*). W grupie 2-11 r.ż. 313 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 52 osoby potraktowano jako przypadki (z ang. *cases*), z czego najwięcej odnotowano przypadków zakażenia szczepem H3N2 (13,9%). W grupie kobiet rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa był podobny do rozkładu w grupie mężczyzn, a odsetek kontroli był wyższy w grupie kobiet (72,4% vs 66,4%). Liczba włączonych kobiet była większa, niż liczba włączonych mężczyzn (1732 vs 1141). W obrębie grup ryzyka cięższego przebiegu zaobserwowano podobny rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa oraz odsetek kontroli co w grupie bez czynników ryzyka. W grupie osób w wieku 2-17 lat, które nie były szczepione zaobserwowano najniższy odsetek kontroli w stosunku do osób szczepionych domięśniowo lub

donosowo (75,8% vs 81,8% vs 89,4%) oraz większy odsetek zakażeń typem H3N2, niż w grupie osób szczepionych donosowo (19,6% vs 9,7%).

Tabela 60. Charakterystyka populacji w badaniu *Pebody 2017*.

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	p
<b>Ogółem</b>						
N	2222	70	514	5	70	–
<b>Wiek</b>						
<2 lat	125 (87,4%)	1 (0,7%)	15 (10,5%)	0 (0%)	2 (1,4%)	
2-11 lat	313 (83,5%)	5 (1,3%)	52 (13,9%)	1 (0,3%)	4 (1,1%)	
12-17 lat	146 (69,9%)	9 (4,3%)	50 (23,9%)	0 (0%)	4 (1,9%)	
18-44 lat	774 (76,1%)	26 (2,6%)	187 (18,4%)	1 (0,1%)	29 (2,9%)	<0,0001
45-64 lat	534 (74,3%)	17 (2,4%)	140 (19,5%)	2 (0,3%)	26 (3,6%)	
≥65 lat	313 (78,6%)	12 (3%)	67 (16,8%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	
brak informacji	17 (85%)	0 (0%)	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Płeć</b>						
żeńską	1352 (78,1%)	45 (2,6%)	293 (16,9%)	3 (0,2%)	39 (2,3%)	
męską	864 (75,7%)	25 (2,2%)	219 (19,2%)	2 (0,2%)	31 (2,7%)	0,144
brak informacji	6 (75%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Baza danych</b>						
Irlandia Płn.	75 (66,4%)	4 (3,5%)	30 (26,5%)	2 (1,8%)	2 (1,8%)	
RCGP (Anglia)	720 (74,2%)	0 (0%)	250 (25,7%)	1 (0,1%)	0 (0%)	
SMN (Anglia)	107 (74,3%)	2 (1,4%)	34 (23,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	<0,0001
Szkocja	1233 (81,7%)	62 (4,1%)	147 (9,7%)	1 (0,1%)	67 (4,4%)	
Walia	87 (60,8%)	2 (1,4%)	53 (37,1%)	1 (0,7%)	0 (0%)	
<b>Grupa ryzyka</b>						
nie	1379 (76,2%)	46 (2,5%)	335 (18,5%)	3 (0,2%)	46 (2,5%)	
tak	654 (79,1%)	18 (2,2%)	136 (16,4%)	2 (0,2%)	17 (2,1%)	0,106
brak informacji	189 (77,1%)	6 (2,4%)	43 (17,6%)	0 (0%)	7 (2,9%)	
<b>Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu</b>						
0-1 dni	262 (75,1%)	4 (1,1%)	76 (21,8%)	1 (0,3%)	6 (1,7%)	
2-4 dni	1165 (74,9%)	45 (2,9%)	300 (19,3%)	2 (0,1%)	44 (2,8%)	<0,0001
5-7 dni	795 (81,5%)	21 (2,2%)	138 (14,1%)	2 (0,2%)	20 (2%)	
<b>Status szczepienia</b>						
nieszczepiony	1642 (76,4%)	55 (2,6%)	389 (18,1%)	5 (0,2%)	57 (2,7%)	0,016

Parametr	Kontrola, n (%)*	Grypa typu B, n (%)*	grypa typu A (H3N2), n (%)*	grypa typu A (H1N1), n (%)*	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)*	p
szczepiony (14-91 dni przed włączeniem)	347 (82,4%)	5 (1,2%)	61 (14,5%)	0 (0%)	8 (1,9%)	
szczepiony (>91 dni przed włączeniem)	233 (74,7%)	10 (3,2%)	64 (20,5%)	0 (0%)	5 (1,6%)	
<b>Status szczepienia w poprzednich sezonach (w grupie 2-17 lat)</b>						
nieszczepieni w sezonie 2016/2017 oraz 2015/2016	240 (74,5%)	10 (3,1%)	65 (20,2%)	1 (0,3%)	6 (1,9%)	
szczepieni tylko w sezonie 2015/2016	61 (91%)	2 (2%)	4 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,0001
szczepieni tylko w sezonie 2016/2017	27 (75%)	1 (1%)	8 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
szczepieni w sezonie 2016/2017 oraz 2015/2016	63 (95,5%)	0 (0%)	3 (4,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Droga podania szczepionki (w grupie 2-17 lat)</b>						
brak szczepienia	344 (75,8%)	13 (2,9%)	89 (19,6%)	1 (0,2%)	7 (1,5%)	bd.
domięśniowa	9 (81,8%)	0 (0%)	2 (18,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
donosowa	101 (89,4%)	1 (0,9%)	11 (9,7%)	0 (0%)	0 (0%)	
brak danych	5 (83,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	

\* przedstawiono dane procentowe w taki sposób w jaki zostały przedstawione w publikacjach, odsetki sumują się do 100% w obrębie wierszy, a nie kolumn.

#### 7.2.2.2.9 Badanie Pebody 2017a

W badaniu *Pebody 2017a* podano jedynie, że mediana wieku wśród analizowanych 157 przypadków zakażenia wirusem grypy wyniosła 4 lata. Wśród tych osób szczepionkę LAIV otrzymało 34 pacjentów (21,7%). Mediana czasu między szczepieniem, a wystąpieniem objawów wyniosła 120 dni (zakres: 16-173). Wśród zakażeń stwierdzono: 99 (63,1%) przypadków grypy typu A(H1N1) pdm09, 14 (8,9%) przypadków grypy typu A (nieokreślonej) oraz 44 (28,0%) przypadków grypy typu B.

#### 7.2.2.2.10 Badanie Pebody 2019

W badaniu *Pebody 2019* 1768 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 1315 osoby zostały potraktowane jako przypadki (z ang. *cases*). W grupie 2-11 r.ż. 212 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 151 osób potraktowano jako przypadki (z ang. *cases*), z czego najwięcej odnotowano przypadków zakażenia szczepem B (19,6%). Z kolei w grupie 12-17 lat 98 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 103 osoby potraktowano jako przypadki (z ang. *cases*), z czego najwięcej odnotowano

przypadków zakażenia szczepem B (32,8%). W grupie kobiet rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa był podobny do rozkładu w grupie mężczyzn, a odsetek kontroli był wyższy w grupie kobiet (59,9% vs 53,4%). Liczba włączonych kobiet była większa, niż liczba włączonych mężczyzn (1809 vs 1256). W obrębie grup ryzyka cięższego przebiegu najczęściej odnotowywano zakażenie szczepem B (16,3%).

Tabela 61. Charakterystyka populacji w badaniu *Pebody 2019*.

Parametr	Kontrola, n (% <sup>^</sup> )	Grypa typu B, n (% <sup>^</sup> )	grypa typu A (H1N1), n (% <sup>^</sup> )	grypa typu A (H3N2), n (% <sup>^</sup> )	Grypa typu A (nieokreślona), n (% <sup>^</sup> )	Ogółem	p
N	1768	766	96	431	22	3083*	-
<b>Wiek</b>							
0-1 roku	153 (87,4%)	7 (4,0%)	7 (4,0%)	8 (4,6%)	0 (0%)	175	< 0,0001
2-11 lat	212 (58,4%)	71 (19,6%)	22 (6,1%)	58 (16,0%)	0 (0%)	363	
12-17 lat	98 (48,8%)	66 (32,8%)	5 (2,5%)	28 (13,9%)	4 (2,0%)	201	
18-44 lat	587 (56,7%)	267 (25,8%)	31 (3,0%)	143 (13,8%)	7 (0,7%)	1035	
45-64 lat	447 (51,9%)	261 (30,3%)	22 (2,6%)	122 (14,2%)	10 (1,2%)	862	
≥65 lat	270 (60,5%)	94 (21,1%)	9 (2,0%)	72 (16,1%)	1 (0,2%)	446	
brak informacji	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1	
<b>Płeć</b>							
żeńską	1083 (59,9%)	416 (23,0%)	49 (2,7%)	247 (13,7%)	14 (0,8%)	1809	0,004
męską	671 (53,4%)	346 (27,5%)	47 (3,7%)	184 (14,6%)	8 (0,6%)	1256	
brak informacji	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18	
<b>Baza danych</b>							
Irlandia Płn.	99 (37,5%)	85 (32,2%)	6 (2,3%)	66 (25,0%)	8 (3,0%)	264	< 0,0001
RCGP (Anglia)	1203 (61,6%)	484 (24,8%)	76 (3,9%)	189 (9,7%)	0 (0%)	1952	
SMN (Anglia)	86 (52,8%)	51 (31,3%)	6 (3,7%)	16 (9,8%)	4 (2,5%)	163	
Szkocja	266 (53,7%)	79 (16,0%)	5 (1,0%)	135 (27,3%)	10 (2,0%)	495	
Walia	114 (54,5%)	67 (32,1%)	3 (1,4%)	25 (12,0%)	0 (0%)	209	
brak informacji	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1	
<b>Grupa ryzyka</b>							
nie	1075 (54,9%)	553 (28,2%)	62 (3,2%)	258 (13,2%)	11 (0,6%)	1959	< 0,0001
tak	545 (63,9%)	139 (16,3%)	25 (2,9%)	137 (16,1%)	7 (0,8%)	853	
brak informacji	148 (54,6%)	74 (27,3%)	9 (3,3%)	36 (13,3%)	4 (1,5%)	271	
<b>Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu</b>							
0-1 dni	240 (57,0%)	78 (18,5%)	13 (3,1%)	85 (20,2%)	5 (1,2%)	421	< 0,0001
2-4 dni	867 (52,7%)	458 (27,8%)	59 (3,9%)	252 (15,3%)	10 (0,6%)	1646	



Parametr	Kontrola, n (%)	Grypa typu B, n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)	Ogółem	p
5-7 dni	661 (65,1%)	230 (22,6%)	24 (2,4%)	94 (9,3%)	7 (0,7%)	1016	
<b>Status szczepienia (w grupie 2-17 lat)</b>							
nieszczepiony	252 (53,5%)	127 (27,0%)	26 (5,5%)	62 (13,2%)	4 (0,8%)	471	0,52
szczepiony (QIV, zastrzyk)	9 (81,8%)	1 (9,1%)	0 (0%)	1 (9,1%)	0 (0%)	11	
szczepiony (LAIV4, donosowo)	49 (59,8%)	9 (11,0%)	1 (1,2%)	23 (28,0%)	0 (0%)	82	

\* obliczona na podstawie dostępnych danych;

^ obliczono na podstawie dostępnych danych – przedstawiono dane procentowe w taki sposób w jaki zostały zaprezentowane w innych publikacjach autorstwa Richarda Pebody, odsetki sumują się do 100% w obrębie wierszy, a nie kolumn.

### 7.2.2.2.11 Badanie Pebody 2020

W badaniu *Pebody 2020* 1553 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 773 osoby zostały potraktowane jako przypadki (z ang. *cases*; w tym 3 przypadki podwójnego zakażenia A[H1N1] i A [H3N2] oraz 1 przypadek podwójnego zakażenia A[H1N1] pdm09 i B). W grupie 2-11 r.ż. 169 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 100 osób potraktowano jako przypadki (z ang. *cases*), z czego najwięcej odnotowano przypadków zakażenia szczepem A(H1N1) (29%). Z kolei w grupie 12-17 lat 88 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 43 osoby potraktowano jako przypadki (z ang. *cases*), z czego najwięcej odnotowano przypadków zakażenia szczepem A(H1N1) (22%). W grupie kobiet rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa oraz odsetek kontroli był podobny do tego rozkładu i odsetka w grupie mężczyzn. Liczba włączonych kobiet była większa, niż liczba włączonych mężczyzn (1350 vs 970). W obrębie grup ryzyka cięższego przebiegu najczęściej odnotowywano zakażenie szczepem A(H1N1) (19%).

Tabela 62. Charakterystyka populacji w badaniu *Pebody 2020*.

Parametr	Kontrola, n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	grypa typu A (nieokreślony), n (%)	Grypa typu B, n (%)	p
N	1553	584	170	14	9	-
<b>Wiek</b>						
0-1 roku	160 (84%)	24 (13%)	4 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	<0,001
2-11 lat	169 (63%)	77 (29%)	21 (8%)	2 (1%)	0 (0%)	
12-17 lat	88 (67%)	29 (22%)	14 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	
18-44 lat	535 (62%)	255 (29%)	64 (7%)	5 (1%)	3 (0%)	
45-64 lat	364 (62%)	171 (29%)	39 (7%)	6 (1%)	4 (1%)	

Parametr	Kontrola, n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	grypa typu A (nieokreślony), n (%)	Grypa typu B, n (%)	p
≥65 lat	237 (81%)	28 (9%)	28 (10%)	0 (0%)	1 (0%)	
żeńska	908 (67%)	334 (25%)	95 (7%)	7 (1%)	6 (0%)	0,429
męska	638 (66%)	248 (25%)	74 (8%)	7 (1%)	3 (0%)	
brak informacji	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Baza danych</b>						
Irlandia Płn.	79 (53%)	45 (31%)	16 (11%)	9 (6%)	1 (1%)	<0,001
RCGP (Anglia)	1132 (68%)	403 (24%)	134 (8%)	0 (0%)	1 (1%)	
SMN (Anglia)	101 (73%)	23 (17%)	8 (6%)	4 (3%)	2 (1%)	
Szkocja	155 (70%)	57 (26%)	7 (3%)	1 (0%)	2 (1%)	
Walia	86 (58%)	56 (38%)	5 (3%)	0 (0%)	1 (1%)	
<b>Grupa ryzyka</b>						
nie	949 (63%)	416 (28%)	116 (8%)	9 (1%)	7 (0%)	<0,001
tak	491 (74%)	126 (19%)	45 (7%)	4 (1%)	2 (0%)	
brak informacji	113 (68%)	42 (25%)	9 (5%)	1 (1%)	0 (0%)	
<b>Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu</b>						
0-1 dni	226 (70%)	85 (26%)	14 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001
2-4 dni	789 (62%)	354 (27%)	115 (9%)	12 (1%)	8 (1%)	
5-7 dni	538 (74%)	145 (20%)	41 (6%)	2 (0%)	1 (0%)	
<b>Status szczepienia (w grupie 2-17 lat)</b>						
nieszczepiony	191 (61%)	92 (30%)	26 (8%)	2 (1%)	0 (0%)	<0,001
szczepiony (nieokreślony)	10 (77%)	1 (8%)	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	
szczepiony (QIV, zastrzyk)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
szczepiony (LAIV4, donosowo)	54 (73%)	13 (18%)	7 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	

### 7.2.2.2.12 Badanie Pebody 2020a

W badaniu *Pebody 2020a* 679 pacjentów przypisano do grupy kontrolnej (z ang. *test-negative-controls*), a łącznie 307 osoby zostały potraktowane jako przypadki (z ang. *cases*; w tym 1 przypadek zakażenia wirusem typu A i B). We wszystkich grupach wiekowych najczęściej nie określono typu A wirusa wywołującego zakażenie. W grupie płci żeńskiej rozkład procentowy zakażeń poszczególnymi typami wirusa oraz odsetek kontroli był podobny do tego rozkładu i odsetka w grupie płci męskiej. Liczba włączonych dzieci i młodzieży płci żeńskiej była mniejsza, niż liczba włączonych mężczyzn (459 vs 508).

Tabela 63. Charakterystyka populacji w badaniu *Pebody 2020a*.

Parametr	Kontrola, n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	grypa typu A (nieokreślony), n (%)	Grypa typu B, n (%)	p
N	679	104	40	156	6	-
<b>Wiek</b>						
2-4 lat	344 (68%)	58 (11%)	17 (3%)	86 (17%)	3 (1%)	0,723
5-9 lat	151 (70%)	19 (9%)	6 (3%)	37 (17%)	3 (1%)	
10-17 lat	184 (70%)	27 (10%)	17 (6%)	33 (13%)	1 (0%)	
<b>Grupa ryzyka</b>						
żeńska	324 (71%)	46 (10%)	18 (4%)	69 (15%)	2 (0%)	0,275
męska	355 (67%)	58 (11%)	22 (4%)	69 (15%)	4 (1%)	
<b>Grupa ryzyka</b>						
nie	299 (60%)	71 (14%)	24 (5%)	105 (21%)	2 (0%)	<0,001
tak	333 (81%)	23 (6%)	14 (3%)	105 (21%)	2 (0%)	
brak informacji	47 (64%)	10 (14%)	2 (3%)	12 (16%)	2 (3%)	
<b>Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu</b>						
0-1 dni	155 (61%)	25 (10%)	17 (7%)	56 (22%)	2 (1%)	0,871
2-4 dni	139 (63%)	31 (14%)	12 (5%)	38 (17%)	1 (0%)	
5-7 dni	82 (62%)	23 (17%)	4 (3%)	38 (17%)	0 (0%)	
brak informacji	303 (40%)	25 (3%)	7 (1%)	38 (5%)	3 (50%)	
<b>Status szczepienia (w grupie 2-17 lat)</b>						
nieszczepiony	391 (64%)	87 (87%)	28 (5%)	112 (18%)	5 (1%)	<0,001
LAIV4	194 (74%)	19 (7%)	10 (4%)	38 (15%)	1 (0%)	
IIV	87 (87%)	6 (6%)	2 (2%)	38 (15%)	0 (0%)	
szczepiony (nieokreślony)	87 (87%)	1 (11%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	

### 7.2.2.2.13 Badanie *Nohynek 2016*

Średni wiek matki w chwili porodu był porównywalny w obrębie analizowanych podgrup. Wśród dzieci zaszczepionych obserwowano większy odsetek matek nie palących tytoniu, niż u matek dzieci nieszczepionych (90% vs 82,3%). Waga urodzeniowa oraz wiek ciążowy były liczbowo podobne w grupie dzieci szczepionych i nieszczepionych.

Tabela 64. Charakterystyka populacji w badaniu *Nohynek 2016*.

Parametr	Nieszczepieni, n (%)	Szczepieni (QLAIV), n (%)	Szczepieni (TIV), n (%)	p
<b>Ogółem</b>				
N	42875	8086	4297	–
<b>Wiek matki w chwili porodu</b>				
średni wiek (SD) [lata]	30 (5,3)	31 (5,0)	31 (5,0)	<0,001
<b>Status socjoekonomiczny/zawód matki</b>				
pracownik biurowy wyższego stopnia	8596 (20,0%)	2158 (26,7%)	1145 (26,6%)	<0,001
pracownik biurowy niższego stopnia	18375 (42,9%)	3329 (41,2%)	1760 (41,0%)	
pracownik fizyczny	7069 (16,5%)	934 (11,6%)	516 (12,0%)	
inne zatrudnienie	8835 (20,6%)	1665 (20,6%)	876 (20,4%)	
<b>Stan cywilny matki</b>				
samotna lub rozwiedziona	4202 (9,8%)	620 (7,7%)	334 (7,8%)	<0,001
konkubinat	14830 (34,6%)	2408 (29,8%)	1210 (28,2%)	
zamężna	23843 (55,6%)	5058 (62,6%)	2753 (64,1%)	
<b>Uzależnienie od palenie tytoniu u matki</b>				
nie	35303 (82,3%)	7284 (90,1%)	3867 (90,0%)	<0,001
rzuciła w 1 trymestrze ciąży	3232 (7,5%)	427 (5,3%)	210 (4,9%)	
kontynuowała palenie po 1 trymestrze ciąży	4340 (10,1%)	375 (4,6%)	220 (5,1%)	
<b>Waga urodzeniowa</b>				
średnia waga urodzeniowa (SD) [g]	3514 (541,8)	3470 (579,7)	3459 (595,1)	<0,001
<b>Wiek ciąży przy urodzeniu</b>				
<28 tyg.	68 (0,2%)	35 (0,4%)	30 (0,7%)	<0,001
≥28 tyg. – <37 tyg.	4173 (9,7%)	903 (11,2%)	504 (11,7%)	
≥37 tyg.	38634 (90,1%)	7148 (88,4%)	3763 (87,6%)	
<b>Liczba rodzeństwa</b>				
0	16156 (37,7%)	4057 (50,2%)	1830 (42,6%)	<0,001
1	15116 (35,3%)	2465 (30,5%)	1509 (35,1%)	
>1	11603 (27,1%)	1564 (19,3%)	958 (22,3%)	
<b>Miesiąc urodzenia</b>				
styczeń – czerwiec	22169 (51,7%)	3424 (42,3%)	1967 (45,8%)	<0,001
lipiec – grudzień	20706 (48,3%)	4662 (57,7%)	2330 (54,2%)	
<b>Płeć</b>				
liczba mężczyzn	21870 (51,0%)	4225 (52,3%)	2302 (53,6%)	<0,001

Parametr	Nieszczepieni, n (%)	Szczepieni (QLAIV), n (%)	Szczepieni (TIV), n (%)	p
liczba kobiet	21005 (49,0%)	3861 (47,7%)	1995 (46,4%)	
<b>Narodowość</b>				
fińska	39483 (92,1%)	7682 (95,0%)	4013 (93,4%)	<0,001
nie-fińska	3392 (7,9%)	404 (5,0%)	284 (6,6%)	
<b>Miejsce zamieszkania</b>				
rejon miejski	29709 (69,3%)	6220 (76,9%)	3368 (78,4%)	<0,001
rejon podmiejski	7713 (18,0%)	1125 (13,9%)	517 (12,0%)	
rejon wiejski	5453 (12,7%)	741 (9,2%)	412 (9,6%)	
<b>status szczepienia BCG</b>				
nieszczepiony	39403 (91,9%)	7618 (94,2%)	3988 (92,8%)	<0,001
szczepiony	3472 (8,1%)	468 (5,8%)	309 (7,2%)	
<b>Obecność chorób przewlekłych</b>				
nie	37734 (88,0%)	7032 (87,0%)	3510 (81,7%)	<0,001
tak	5141 (12,0%)	1054 (13,0%)	787 (18,3%)	
<b>Obecność ostrej choroby między 14, a 39 tyg. 2015 roku</b>				
nie	39766 (92,7%)	7354 (90,9%)	3791 (88,2%)	<0,001
tak	3109 (7,3%)	732 (9,1%)	506 (11,8%)	
<b>Status zaszczepienia w poprzednich sezonach: 2013/2014 i 2014/2015</b>				
nieszczepiony	38288 (89,3%)	3470 (42,9%)	1386 (32,3%)	<0,001
szczepiony	4587 (10,7%)	4616 (57,1%)	2 911 (67,7%)	

### 7.2.2.2.14 Badanie *Stuurman 2020* (projekt DRIVE)

W ramach projektu DRIVE w sezonie grypowym 2018-2019 w obrębie badań TNCC przeprowadzonych w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej uwzględniono łącznie 1897 przypadków i 2570 kontroli. Większość analizowanych osób stanowiły dzieci i dorośli w wieku 18-64 lat (odpowiednio 45% i 46%). Mężczyzn było nieco więcej niż kobiet (51,8%). Wśród wszystkich pacjentów co najmniej jedna choroba przewlekła występowała u 20,8% osób. Łącznie szczepionkę Fluenz Tetra otrzymało 14 pacjentów (0,3%). W przypadku badań TNCC przeprowadzonych w szpitalach żaden z pacjentów nie otrzymał Fluenz Tetra, więc w niniejszym podrozdziale nie zaprezentowano charakterystyk dla tej grupy badań z projektu DRIVE.

W ramach projektu DRIVE w sezonie grypowym 2018-2019 w obrębie badań TNCC przeprowadzonych w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w grupie wiekowej od 6 miesięcy do 17 lat uwzględniono łącznie 1332 przypadków i 1038 kontroli, a w szpitalach odpowiednio 663 i 731. Dzieci płci męskiej było nieco więcej niż płci żeńskiej zarówno w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej, jak i szpitalach, odpowiednio 51,9% vs 48,1% i 55,3% vs 44,6%. Łącznie szczepionkę Fluenz Tetra otrzymało 16 pacjentów w ramach podstawowej opieki zdrowotnej i 2 w szpitalu.

Tabela 65. Charakterystyka populacji projektu DRIVE – badania TNCC, sezony 2018-2019 i 2019-2020.

Parametr	Kontrola, n (%)	grypa typu A, n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	grypa typu A (nieokreślony), n (%)	grypa typu B, n (%)	grypa typu B Vict, n (%)	grypa typu B Yam, n (%)	grypa typu B (nieokreślony), n (%)	Łącznie
<b>Sezon 2018-2019 (jednostki podstawowej opieki zdrowotnej) – populacja ogólna</b>										
N	2570	1879	953	871	55	18	11	3	4	4467
<b>Wiek</b>										
6 mies., - 17 lat	1071 (41,7%)	925 (49,2%)	440 (46,2%)	460 (52,8%)	25 (45,5%)	14 (77,8%)	10 (90,9%)	2 (66,7%)	2 (50,0%)	2010 (45,0%)
18-64 lat	1222 (47,5%)	810 (43,1%)	463 (48,6%)	322 (37,0%)	25 (45,5%)	4 (22,2%)	1 (9,1%)	1 (33,3%)	2 (50,0%)	2036 (45,6%)
≥65 lat	277 (10,8%)	144 (7,7%)	50 (5,2%)	89 (10,2%)	5 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	421 (9,4%)
<b>Płeć</b>										
żeńską	1216 (47,3%)	927 (49,3%)	479 (50,3%)	419 (48,1%)	29 (52,7%)	9 (50,0%)	5 (45,5%)	2 (66,7%)	2 (50,0%)	2152 (48,2%)
męską	1354 (52,7%)	952 (50,7%)	474 (49,7%)	452 (51,9%)	26 (47,3%)	9 (50,0%)	6 (54,5%)	1 (33,3%)	2 (50,0%)	2315 (51,8%)

Parametr	Kontrola, n (%)	grypa typu A, n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	grypa typu A (nieokreślony), n (%)	grypa typu B, n (%)	grypa typu B Vict, n (%)	grypa typu B Yam, n (%)	grypa typu B (nieokreślony), n (%)	łącznie
<b>Co najmniej 1 choroba przewlekła</b>										
tak	580 (22,6%)	346 (18,4%)	145 (15,2%)	188 (21,6%)	13 (23,6%)	2 (11,1%)	0 (0%)	1 (33,3%)	1 (25,0%)	928 (20,8%)
nie	1990 (77,4%)	1533 (81,6%)	808 (84,8%)	683 (78,4%)	42 (76,4%)	16 (88,9%)	11 (100,0%)	2 (66,7%)	3 (75,0%)	3539 (79,2%)
<b>Status szczepienia</b>										
szczepieni	433 (16,8%)	214 (11,4%)	62 (6,5%)	140 (16,1%)	12 (21,8%)	2 (11,1%)	1 (9,1%)	0 (0%)	1 (25,0%)	649 (14,5%)
Fluenz Tetra	11 (0,4%)	3 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (0,3%)
nieszczepieni	2137 (83,2%)	1665 (88,6%)	891 (93,5%)	731 (83,9%)	43 (78,2%)	16 (88,9%)	10 (90,9%)	3 (100%)	3 (75,0%)	3818 (85,5%)
<b>Sezon 2019-2020 (jednostki podstawowej opieki zdrowotnej) – dzieci w wieku 6 mies.- 17 lat</b>										
N	1038	705	198	459	-	627	395	19	-	2370
<b>Płeć</b>										
żeńska	494 (47,5%)	359 (50,9%)	102 (51,5%)	228 (49,7%)	-	287 (45,8%)	175 (44,3%)	7 (36,8%)	-	1140 (48,1%)
męska	544 (52,4%)	346 (49,1%)	96 (48,5%)	231 (50,3%)	-	340 (54,2%)	220 (55,7%)	12 (63,2%)	-	1230 (51,9%)
<b>Co najmniej 1 choroba przewlekła</b>										
tak	73 (7,0%)	53 (7,5%)	15 (7,6%)	31 (6,8%)	-	41 (6,5%)	22 (5,6%)	0 (0%)	-	167 (7,0%)
nie	957 (92,2%)	645 (91,5%)	181 (91,4%)	423 (92,2%)	-	586 (93,5%)	373 (94,4%)	19 (100,0%)	-	2188 (92,3%)
brak informacji	8 (0,8%)	7 (1,0%)	2 (1,0%)	5 (1,1%)	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	15 (0,6%)
<b>Status szczepienia</b>										
szczepieni	133 (12,8%)	42 (6,0%)	12 (6,1%)	27 (5,9%)	-	35 (5,6%)	25 (6,3%)	0 (0%)	-	210 (8,9%)
Fluenz Tetra	13 (1,2%)	2 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	-	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	-	16 (0,7%)
nieszczepieni	905 (87,0%)	663 (94,0%)	186 (93,9%)	432 (94,1%)	-	592 (94,4%)	370 (93,7%)	19 (100,0%)	-	2160 (91,1%)
<b>Sezon 2019-2020 (szpitale) – dzieci w wieku 6 mies.- 17 lat</b>										
N	731	382	132	213	-	281	208	0	-	1392
<b>Płeć</b>										
żeńska	326 (44,6%)	166 (43,5%)	52 (39,4%)	93 (43,7%)	-	130 (46,3%)	92 (44,2%)	0 (0%)	-	621 (44,6%)
męska	405 (55,3%)	216 (56,5%)	80 (60,6%)	120 (56,3%)	-	151 (53,7%)	116 (55,8%)	0 (0%)	-	771 (55,3%)
<b>Co najmniej 1 choroba przewlekła</b>										

Parametr	Kontrola, n (%)	grypa typu A, n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	grypa typu A (nieokreślony), n (%)	grypa typu B, n (%)	grypa typu B Vict, n (%)	grypa typu B Yam, n (%)	grypa typu B (nieokreślony), n (%)	łącznie
tak	88 (12,0%)	56 (14,7%)	16 (12,1%)	32 (15,0%)	-	48 (17,1%)	29 (13,9%)	0 (0%)	-	191 (13,7%)
nie	643 (88,0%)	326 (85,3%)	116 (87,9%)	181 (85,0%)	-	233 (82,9%)	179 (86,1%)	0 (0%)	-	1201 (86,3%)
<b>Status szczepienia</b>										
szczepieni	38 (5,2%)	18 (4,7%)	3 (2,3%)	12 (5,6%)	-	4 (1,4%)	4 (1,9%)	0 (0%)	-	60 (4,3%)
Fluenz Tetra	1 (0,1%)	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,5%)	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	2 (0,1%)
nieszczepieni	693 (94,7%)	364 (95,3%)	129 (97,7%)	201 (94,4%)	-	277 (98,6%)	204 (98,1%)	0 (0%)	-	1332 (95,6%)

W ramach projektu DRIVE w obu analizowanych sezonach przeprowadzono również badanie kohortowe w Finlandii, które obejmowało dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat. Dla tej grupy w sezonie 2018-2019 analizie poddano łącznie 168021 pacjento-lat obserwacji i stwierdzono 343 przypadki zakażenia w grupie osób szczepionych i 1491 zakażeń w grupie pacjentów nieszczepionych. Natomiast w sezonie 2019-2020 analizie poddano łącznie 100942 pacjento-lata obserwacji i stwierdzono 100 przypadków zakażeń w grupie osób szczepionych i 917 zakażeń w grupie pacjentów nieszczepionych.

Tabela 66. Charakterystyka populacji projektu DRIVE – badanie kohortowe, sezony 2018-2019 i 2019-2020.

Charakterystyka pacjenta	Szczepieni		Nieszczepieni	
	Przypadki zakażeń	Osobo-lata	Przypadki zakażeń	Osobo-lata
<b>Sezon 2018-2019</b>				
N	343	37781	1491	130240
<b>Płeć</b>				
żeńską	145	18460	643	63694
męską	198	19321	848	66546
<b>Co najmniej 1 choroba przewlekła</b>				
tak	281	33990	1329	118910
nie	62	3791	162	11330
<b>Sezon 2018-2019</b>				
N	110	16375	917	84567
<b>Płeć</b>				
żeńską	42	8043	409	41224



Charakterystyka pacjenta	Szczepieni		Nieszczepieni	
	Przypadki zakażeń	Osobo-lata	Przypadki zakażeń	Osobo-lata
męska	68	8331	508	43344
<b>Co najmniej 1 choroba przewlekła</b>				
tak	10	1659	98	7415
nie	100	14715	819	77153
<b>Fluenz Tetra</b>	64	10276	-	-

### 7.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Analizowane badania były badaniami obserwacyjnymi prowadzonymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w związku z czym autorzy nie mieli żadnego wpływu na rodzaj podawanej szczepionki przeciw grypie. Dzieci otrzymywały szczepionkę, która była aktualnie rekomendowana na dany sezon grypowy w danym ośrodku. W analizowanych badaniach podawano żywą atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) lub szczepionki inaktywowane (IIV) – trzy- lub czterowalentne (TIV lub QIV), jednak w większości badań wyniki podawano łącznie dla szczepionek inaktywowanych (bądź te nie były one dostępne dla grupy dzieci i młodzieży). Tylko w próbie *Pebody 2017a* oceniano tylko szczepionkę QLAIV. Autorzy badań analizowali uzyskane wyniki w porównaniu do osób nieszczepionych przeciw grypie, a także pomiędzy typami szczepionek – atenuowanymi i inaktywowanymi.

Szczepionki zawierały szczepy wirusa grypy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon. Szczepionka czterowalentna zawierała dwa szczepy wirusa grypy typu A, A/H1N1 i A/H3N2, oraz dwa szczepy wirusa grypy typu B, z linii Victoria i Yamagata. Szczepionka trójwalentna, podobnie jak czterowalentna, zawierała dwa szczepy wirusa grypy typu A oraz jeden szczep wirusa grypy typu B (zgodny z zaleceniami na dany sezon). Wszelkie dostępne w badaniach informacje dotyczące podawanych szczepionek zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach bez randomizacji oceniających efektywność szczepionki (VE).

Badanie	Interwencja	Kontrola
<i>Chung 2019</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon Brak szczepienia

Badanie	Interwencja	Kontrola
<i>Ohmit 2016</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon Brak szczepienia
<i>Buchan 2018</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon Brak szczepienia
<i>Baum 2020</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (FluenzTetra) – wszystkie 3 analizowane sezony grypowe*	Sezon 2015-2016*: Vaxigrip (99,8% z 6328 dawek IIV3), Influvac (0,2%) i Fluarix (0,0%; 2 dzieci) Sezon 2016-2017*: Influvac (99,8% z 6938 dawek IIV3) i Vaxigrip (0,2%) Sezon 2017-2018*: Influvac (88,4% z 6494 dawek) i Agrippal (11,6%) Brak szczepienia
<i>Boddington 2019</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon
<i>King 2018</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (FluMist), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon 2013-2014: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ H1N1: A/California/7/2009</li> <li>▪ H3N2: A/Texas/50/2012</li> <li>▪ z linii B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012</li> <li>▪ z linii B/Victoria: B/Brisbane/60/2008</li> </ul>	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV3, FluZone), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon 2013-2014: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ H1N1: A/California/7/2009</li> <li>▪ H3N2: A/Texas/50/2012</li> <li>▪ z linii B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012</li> </ul>
<i>Pebody 2015</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie: Szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2014-2015: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ H1N1: A/California/7/2009</li> <li>▪ H3N2: A/Texas/50/2012</li> <li>▪ z linii B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012</li> <li>▪ z linii B/Victoria: B/Brisbane/60/2008</li> </ul>	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2014-2015 W publikacji <i>Pebody 2015</i> nie podano informacji o walentności szczepionki inaktywowanej uwzględnionej w analizie, jednak na podstawie informacji zawartych w publikacji <i>Pebody 2017</i> wynika, że najprawdopodobniej proponowaną szczepionką inaktywowaną w grupie wiekowej <18 r.ż. była szczepionka czterowalentna (QIV) Brak szczepienia
<i>Pebody 2016</i>	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie: Szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ H1N1: A/California/7/2009</li> </ul>	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016 W publikacji <i>Pebody 2016</i> nie podano informacji o walentności szczepionki inaktywowanej uwzględnionej w analizie, jednak

Badanie	Interwencja	Kontrola
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ H3N2: nie podano w publikacji jaki szczep był stosowany w szczepionce QLAIV</li> <li>▪ z linii B/Victoria: B/Brisbane/60/2008</li> <li>▪ z linii B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013</li> </ul>	<p>na podstawie informacji zawartych w publikacji <i>Pebody 2017</i> wynika, że najprawdopodobniej proponowaną szczepionką inaktywowaną w grupie wiekowej &lt;18 r.ż. była szczepionka czterowalentna (QIV)</p> <p>Brak szczepienia</p>
<i>Pebody 2017</i>	<p>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie:</p> <p>Szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2016-2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ H1N1: w publikacji nie podano jaki szczep był stosowany w szczepionce QLAIV</li> <li>▪ H3N2: A/HongKong/4801/2014</li> <li>▪ z linii B/Victoria: B/Brisbane/60/2008</li> <li>▪ z linii B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013</li> </ul>	<p>Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2016-2017</p> <p>Nie podano bezpośrednio informacji o walentności szczepionki inaktywowanej uwzględnionej w analizie, jednak na podstawie informacji zawartych w publikacji <i>Pebody 2017</i> wynika, że najprawdopodobniej proponowaną szczepionką inaktywowaną w sezonie 2016/2017 i wcześniejszych w grupie wiekowej &lt;18 lat była szczepionka czterowalentna (QIV)</p> <p>Brak szczepienia</p>
<i>Pebody 2017a</i>	<p>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie – szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016</p>	-
<i>Pebody 2019</i>	<p>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie:</p> <p>Szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2017-2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ z linii B/Victoria: B/Brisbane/60/2008</li> <li>▪ z linii B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013</li> </ul>	<p>Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2017-2018 (cztero- lub trzy-walentna)</p> <p>Brak szczepienia</p>
<i>Pebody 2020</i>	<p>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie – szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2018-2019</p>	<p>Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2018-2019 (cztero- lub trzy-walentna)</p> <p>Brak szczepienia</p>
<i>Pebody 2020a</i>	<p>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie – szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2018-2019</p>	<p>Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2018-2019 (cztero- lub trzy-walentna)</p> <p>Brak szczepienia</p>
<i>Nohynek 2016</i>	<p>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (FlunezTetra)</p> <p>Szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016</p>	<p>Trzywalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016 (Vaxigrip)</p> <p>Brak szczepienia</p>

Badanie	Interwencja	Kontrola
<i>SIVE II</i>	Szczepionka LAIV (na podstawie danych literaturowych przyjęto, że jest to szczepionka czterowalentna) podawana dzieciom w wieku 2-11 lat i zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej w określonym sezonie	..**
<i>Stuurman 2020</i> (projekt DRIVE)	Sezon 2018-2019 i 2019-2020: Fluenz Tetra	Sezon 2018-2019: Agrippal, Fludac, Fluarix Tetra, Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra, Influvac, brak szczepienia Sezon 2019-2020: Agrippal, Fludac, Fluarix Tetra, Flucelvax Tetra, Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra, Influvac, brak szczepienia

\* w każdym sezonie część dzieci (odpowiednio 24, 59 i 87) otrzymało zarówno LAIV4, jak i IIV3;

\*\* w populacji dzieci stosowano tylko LAIV.

## 7.2.4 Efektywność szczepionki QLAIV

W tabeli poniżej zebrano informacje, które uzyskano z odnalezionych badań klinicznych bez randomizacji odnośnie efektywności szczepionek QLAIV oraz IIV (z publikacji przedstawiano jedynie dane dla IIV ogółem, a nie takie, które prezentowały w danym badaniu wyniki oddzielnie dla poszczególnych preparatów szczepionek IIV o konkretnych nazwach handlowych, bez podania wyników zbiorczych dla tej grupy szczepionek) w sezonach grypy od 2013-2014 do 2019-2020. Wyniki prezentowano w takich podgrupach wiekowych, które uwzględniały ogółem wszystkie dzieci i młodzież analizowane w badaniach lub w przypadku braku takich danych z wyróżnieniem podgrup wiekowych, jeśli składały się one na całą populację dzieci < 18 lat. Jeśli w badaniach były dostępne oddzielne dane dla pacjentów [REDACTED] także zostały one osobno przedstawione.

W większości przypadków przedstawiono ocenę parametru efektywności szczepienia VE (z ang. *Vaccine Effectiveness*) wyrażonego w %, który ogólnie definiowano jako  $100 \times (1 - \text{dopasowane OR})$ , gdzie OR oznaczało iloraz szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzoną infekcją wirusem grypy do szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzonym brakiem infekcji wirusem grypy. W niektórych badaniach parametr VE wyznaczano w inny sposób – w badaniu *Buchan 2018* szacowano OR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych, w próbach kohortowych projektu *DRIVE* szacowano IRR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych, w badaniach *Baum 2020* i *Ohmit 2016* VE szacowano z użyciem hazardu względnego, a w próbie *Pebody 2017a* VE szacowano porównując wyszczepialność dzieci hospitalizowanych i z potwierdzoną laboratoryjnie grypą i wyszczepialność dzieci w ogólnej populacji za pomocą metody skryningu (*screening method*). W badaniu *King 2018* zaprezentowano z kolei informacje na temat nieskuteczności szczepienia

(*vaccination failure*), podając przy tym iloraz szansy wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV do szansy wystąpienia grypy po szczepieniu IIV (dane takie przedstawiono również w badaniach *Chung 2019* i *Buchan 2018*). Trzy badania prezentowały informacje na temat skuteczności szczepionki w zapobieganiu grypie wymagającej hospitalizacji: *Boddington 2019*, *Pebody 2017a* i *Pebody 2020a*.

W badaniach oceniano efektywność zarówno ogółem, jak również wobec poszczególnych szczepów wirusa. Wyniki przedstawiono dla populacji dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. W badaniach autorzy prezentowali wyniki modelowania statystycznego wspomnianego parametru VE z dopasowaniem względem określonych czynników wyjściowych – gdy dane takie były dostępne, przedstawiano również wyniki bez dopasowania.

Tabela 68. Efektywność szczepionki QLAIV w poszczególnych sezonach grypowych na podstawie badań bez randomizacji, dane dla różnych krajów.

Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
<b>Sezon 2013-2014</b>					
<i>Chung 2019</i>	USA	2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 15 (-1; 28) A/H1N1 pdm09: 14 (-6; 30) B ogółem: 64 (8; 86)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 63 (55; 70) A/H1N1 pdm09: 68 (57; 76) B ogółem: 56 (33; 71)	Model dopasowany względem wieku (wiek lub grupa wiekowa), czasu pojawienia się choroby (przed szczytem sezonowym, w trakcie, po) oraz sezonu grypy
		5-8 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 13 (-12; 33) A/H1N1 pdm09: 4 (-42; 35)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 59 (41; 71) A/H1N1 pdm09: 62 (41; 75)	
		9-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 36 (-4; 60) A/H1N1 pdm09: 34 (-16; 63)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 56 (35; 71) A/H1N1 pdm09: 70 (47; 83)	
<i>Ohmit 2016</i>	USA	2-8 lat	<b>Dopasowana:</b> A/H1N1 pdm09: 82 (-65; 98) <b>Bez dopasowania:</b> A/H1N1 pdm09: 85 (-31; 98)	<b>Dopasowana:</b> A/H1N1 pdm09: 65 (-3; 88) <b>Bez dopasowania:</b> A/H1N1 pdm09: 58 (-34; 87)	Efektywność szczepienia wyznaczano przy pomocy hazardu względnego
		9-17 lat	<b>Dopasowana:</b> A/H1N1 pdm09: 11 (-658; 90) <b>Bez dopasowania:</b> A/H1N1 pdm09: -27 (-1249; 88)	<b>Dopasowana:</b> A/H1N1 pdm09: 78 (-150; 90) <b>Bez dopasowania:</b> A/H1N1 pdm09: 69 (-265; 97)	
<b>Sezon 2014-2015</b>					
<i>Chung 2019</i>	USA	2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 25 (10; 37) A/H3N2: 7 (-11; 23) B ogółem: 76 (53; 88)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 37 (28; 44) A/H3N2: 29 (14; 42) B ogółem: 49 (32; 62)	Model dopasowany względem wieku (wiek lub grupa wiekowa), czasu pojawienia się choroby (przed

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
		5-8 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 31 (6; 49) A/H3N2: 8 (-29; 34) B ogółem: 81 (65; 90)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 36 (11; 54) A/H3N2: 25 (-14; 51) B ogółem: 51 (30; 65)	szczytem sezonowym, w trakcie, po oraz sezonu grypy
		9-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 28 (8; 43) A/H3N2: 3 (-38; 32) B ogółem: 75 (32; 91)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 27 (13; 38) A/H3N2: 9 (-18; 29) B ogółem: 59 (41; 71)	
<i>Pebody 2015</i>	UK	<18 lat	<b>Dopasowana:</b> A ogółem: 31,2 (-29,5; 63,4) A/H3N2: 35,0 (-29,9; 67,5) B ogółem: 100 (17; 100)	<b>Dopasowana:</b> A ogółem: -69,4 (-409; 43,7) A/H3N2: -73,2 (-456,9; 46,2) B ogółem: -123,7 (-1 343; 65,3)	Dopasowanie względem wieku, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych
<i>SIVE II</i>	Szkocja	2-11 lat	<b>Dopasowana:</b> A+B: 20,54 (-18,53; 46,73) A ogółem: 11,36 (-35,31; 41,93) A/H1N1: -468,38 (-5949,37; 46,60) A(H3): 30,67 (-10,95; 56,68) B ogółem: 69,56 (-9,04; 91,50) <b>Bez dopasowania:</b> A+B: 18,72 (-19,91; 44,91) A ogółem: 11,09 (-33,87; 40,95) A/H1N1: -474,59 (-5469,42; 40,72) A(H3): 27,04 (-14,77; 53,62) B ogółem: 62,50 (-31,41; 89,30)	-	Bez dopasowania dotyczyły tylko dopasowania względem czasu (dni)  Dopasowanie względem czasu (dni), wieku, klinicznych grup ryzyka i lokalizacji wymazu (szpital czy praktyka ogólna)  Podano informacje tylko dla LAIV

Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
<b>Sezon 2015-2016</b>					
<i>Chung 2019</i>	USA	2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 39 (16; 56) A/H1N1 pdm09: 18 (-31; 49) B ogółem: 54 (35; 68)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 60 (52; 67) A/H1N1 pdm09: 66 (59; 71) B ogółem: 55 (39; 66)	Model dopasowany względem wieku (wiek lub grupa wiekowa), czasu pojawienia się choroby (przed szczytem sezonowym, w trakcie, po) oraz sezonu grypy
		5-8 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 30 (-5; 54) A/H1N1 pdm09: 11 (-40; 44) B ogółem: 48 (16; 68)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 57 (43; 67) A/H1N1 pdm09: 67 (50; 78) B ogółem: 40 (18; 55)	
		9-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 46 (9; 68) A/H1N1 pdm09: 37 (-35; 70) B ogółem: 46 (-2; 71)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 64 (48; 75) A/H1N1 pdm09: 65 (38; 80) B ogółem: 63 (43; 76)	
<i>Buchan 2018</i>	Kanada	2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 75 (64; 83) A/H1N1 pdm09: 65 (46; 77) B ogółem: 86 (74; 93) <b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 74 (63; 82) A/H1N1 pdm09: 64 (45; 76) B ogółem: 86 (73; 92)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 62 (48; 73) A/H1N1 pdm09: 72 (54; 83) B ogółem: 52 (29; 68) <b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 67 (55; 76) A/H1N1 pdm09: 76 (62; 85) B ogółem: 57 (38; 71)	Analiza z dopasowaniem względem wieku, sezonu grypy, obecności schorzeń dodatkowych oraz miesiąca w obrębie sezonu grypy Efektywność szczepienia definio- wano przez OR określający szansę pojawienia się grypy w grupie szczepionej do szansy pojawienia się grypy w grupie nieszczepionej
<i>Pebody 2016</i>	UK	2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 57,6 (25,1; 76,0) A/H1N1 pdm09: 41,5 (-8,5; 68,5) B ogółem: 81,4 (39,7; 94,3) <b>Bez dopasowania:</b>	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 77,8 (7,3; 94,7) A/H1N1 pdm09: 100 (13; 100) B ogółem: 56,3 (-121,6; 91,4) <b>Bez dopasowania:</b>	Dopasowanie względem wieku, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych



Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
			Ogółem: 44,6 (11,6; 65,3) A/H1N1 pdm09: 11,3 (-47,9; 46,8) B ogółem: 81 (46,9; 93,2)	Ogółem: 64,4 (-23,4; 89,8) A/H1N1 pdm09: 100 (13; 100) B ogółem:	
<i>Nohynek 2016</i>	Finlandia	24-35 miesięcy	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 50,7 (28,4; 66,1) A ogółem: 47,9 (21,6; 65,4) B ogółem: 57,2 (-0,0; 81,7) <b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 46,5 (22,7; 63,0) A ogółem: 45,4 (18,2; 63,5) B ogółem: 47,1 (-22,5; 77,1)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 61,2 (30,7; 78,3) A ogółem: 79,5 (50,3; 91,6) B ogółem: -1,0 (-122,8; 54,2) <b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 58,2 (25,6; 76,5) A ogółem: 78,2 (47,3; 91,0) B ogółem: -14,1 (-149,3; 47,8)	Nie podano informacji odnośnie czynników dopasowania
<i>Baum 2020^^</i>	Finlandia	2 lata	<b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 54,2 (32,2; 69,0) A ogółem: 45,8 (18,9; 63,7) B ogółem: 83,4 (32,3; 95,9)	<b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 77,2 (48,9; 89,8) A ogółem: 90,3 (60,9; 97,6) B ogółem: 34,6 (-79,5; 76,1)	Bez dopasowania  Efektywność szczepienia wyznaczano przy pomocy hazardu względnego
<i>SIVE II</i>	Szkocja	2-11 lat	<b>Dopasowana:</b> A+B: 58,09 (39,08; 71,17) A ogółem: 46,38 (19,77; 64,16) A/H1N1: 40,39 (8,21; 61,29) A(H3): 100,00 (nieskończoność; 100,00) B ogółem: 88,27 (63,86; 96,19) <b>Bez dopasowania:</b> A+B: 57,71 (39,45; 70,46) A ogółem: 51,62 (28,95; 67,06) A/H1N1: 46,27 (18,90; 64,40) A(H3): 100,00 (nieskończoność; 100,00)	-	Bez dopasowania dotyczyły tylko dopasowania względem czasu (dni)  Dopasowanie względem czasu (dni), wieku, klinicznych grup ryzyka i lokalizacji wymazu (szpital czy praktyka ogólna)  Podano informacje tylko dla LAIV

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
			B ogółem: 82,86 (50,51; 94,07)		
<i>Boddington 2019<sup>^</sup></i>	Anglia	2-16 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 41,9 (7,3; 63,6) A/H1N1 pdm09: 42,4 (-7,8; 69,2) A ogółem: 27,9 (-22,6; 57,6) B ogółem: 61,0 (11,3; 82,8)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 28,8 (-31,1; 61,3) A/H1N1 pdm09: 46,3 (-40,9; 79,5) A ogółem: 50,6 (-15,4; 78,8) B ogółem: -13,8 (-160,0; 50,2)	Dopasowanie względem wieku, płci, grupy etnicznej, grupy ryzyka, miesiąca, regionu i deprivacji ( <i>Index of Multiple Deprivation score</i> )
<i>Pebody 2017a<sup>^</sup></i>	Anglia	2-6 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 54,5 (31,5; 68,4) A/H1N1 pdm09: 48,3 (16,9; 67,8) B: 70,6 (33,2; 87,1) <b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 58,3 (38,8; 72,4) A/H1N1 pdm09: 54,5 (26,5; 72,8) B: 71,5 (35,1; 89,4)	-	Dopasowanie względem wieku w latach, miesiąca iniekcji oraz jednostkę samorządu terytorialnego VE szacowano porównując wyszczepialność dzieci hospitalizowanych i z potwierdzoną laboratoryjnie grypą i wyszczepialność dzieci w ogólnej populacji za pomocą metody skryningu ( <i>screening method</i> )
<b>Sezon 2016-2017</b>					
<i>Pebody 2017</i>	UK	2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 65,8 (30,3; 83,2) A ogółem: 63,3 (22,0; 82,7) A/H3N2: 57 (7,7; 80,0) B ogółem: 78,6 (-86,0; 97,5) <b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 62,8 (29,8; 80,3) A ogółem: 61,4 (25,1; 80,1) A/H3N2: 57,9 (18,2; 78,3) B ogółem: 73,8 (-102,7; 96,6)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 43,2 (-183,5; 88,6) A ogółem: 30,9 (-260,3; 86,7) A/H3N2: 24,9 (-296,1; 85,8) B ogółem: bd. <b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 30,5 (-226,5; 88,6) A ogółem: 21,2 (-270,8; 83,3) A/H3N2: 14,1 (-304,6; 81,8) B ogółem: bd.	Dopasowanie względem wieku, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych
<i>Baum 2020</i>	Finlandia	2 lata	<b>Bez dopasowania:</b>	<b>Bez dopasowania:</b>	Bez dopasowania

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
			Ogółem: 20,3 (-12,7; 43,6) A ogółem: 21,1 (-12,1; 44,4) B ogółem: 31,1 (-466,7; 91,6)	Ogółem: 24,5 (-29,8; 56,1) A ogółem: 23,1 (-32,3; 55,3)	Efektywność szczepienia wyznaczano przy pomocy hazardu względnego
<b>Sezon 2017-2018</b>					
<i>PHE 2018, Pebody 2019</i>	UK	2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 26,9 (-32,6; 59,7) A/H1N1pdm09: 90,3 (16,4; 98,9) A/H3N2: -75,5 (-289,6; 21,0) B ogółem: 60,8 (8,2; 83,3) <b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 22,9 (-24,4; 52,2) A/H1N1pdm09: 78,3 (-64,1; 97,1) A/H3N2: -94,1 (-243,7; -9,6) B ogółem: 64,7 (25,9; 83,2)	-	Dopasowanie względem wieku, grupy ryzyka, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych (podano informacje tylko dla QLAIV)
<i>Baum 2020</i>	Finlandia	2 lata	<b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 30,5 (10,9; 45,9) A ogółem: -21,8 (-62,4; 8,7) B ogółem: 75,4 (57,7; 85,7)	<b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: -20,1 (-61,5; 10,7) A ogółem: -42,0 (-110,6; 4,2) B ogółem: -0,2 (-55,9; 35,6)	Bez dopasowania  Efektywność szczepienia wyznaczano przy pomocy hazardu względnego
<b>Sezon 2018-2019</b>					
<i>Pebody 2020</i>	UK	2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 48,6 (-4,4; 74,7) A ogółem: 48,6 (-4,4; 74,7) A/H1N1: 49,9 (-14,3; 78,0) <b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 41,0 (-3,4; 66,4)	-	Dopasowanie względem wieku, grupy ryzyka, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych (podano informacje tylko dla QLAIV)

Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
			A ogółem: 41,0 (-3,4; 66,4) A/H1N1: 50,0 (3,8; 74,0)		
<i>Pebody 2020a</i> <sup>^</sup>	UK	2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 49,1 (25,9; 65,0) A ogółem: 52,2 (30,0; 67,3) A/H1N1 pdm09: 70,7 (41,8; 85,3) A/H3N2: 20,1 (-87,3; 65,9)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 64,4 (29,4; 82,0) A ogółem: 64,2 (28,7; 82,0) A/H1N1 pdm09: 44,4 (-51,9; 79,6)	Dopasowanie względem wieku, grupy ryzyka, miesiąca, regionu i deprivacji ( <i>Index of Multiple Deprivation score</i> )
<i>Stuurman 2020, DRIVE2018/2019</i> (projekt DRIVE)	Austria, Finlandia, Hiszpania, Rumunia, Wielka Brytania i Włochy	6 miesięcy-18 lat	<u>Badanie TNCC, jednostki podstawowej opieki zdrowotnej*</u> : <b>Dopasowana:</b> Ogółem: -65 (-1872; 86) A ogółem: -65 (-1872; 86)	<b>TIV nieadjuwantowa:</b> <u>Badanie TNCC, jednostki podstawowej opieki zdrowotnej*</u> : <b>Dopasowana:</b> Ogółem: -41 (-630; 73) A ogółem: -27 (-609; 77) A/H1N1: 59 (-510; 97) A/H3N2: -73 (-1346; 79) Jakikolwiek szczep obecny w szczepionce: -41 (-631; 73) <b>QIV:</b> <u>Badanie TNCC, jednostki podstawowej opieki zdrowotnej*</u> : <b>Dopasowana:</b> Ogółem: 44 (-8; 75) A ogółem: 43 (-8, 74) A/H1N1: 74 (46; 87) A/H3N2: 5 (-110; 66)	Dopasowanie względem płci, wieku, daty wystąpienia objawów, obecności co najmniej 1 stanu przewlekłego, ciąży, liczby wizyt w ciągu poprzednich 12 miesięcy lub liczby hospitalizacji w ciągu poprzednich 12 miesięcy oraz szczepienia przeciw grypie w poprzednim sezonie

Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
			<p><u>Badanie kohortowe:</u></p> <p><b>Dopasowana:</b></p> <p>Ogółem: 35,5 (24,1; 45,1)</p> <p>A ogółem: 35,7 (24,4; 45,3)</p>		<p>Dopasowanie względem płci, wieku, tygodnia kalendarzowego, obecności co najmniej 1 stanu przewlekłego, ciąży, liczby wizyt w ciągu poprzednich 12 miesięcy lub liczby hospitalizacji w ciągu poprzednich 12 miesięcy oraz szczepienia przeciw grypie w poprzednim sezonie</p> <p>Efektywność szczepienia w badaniu kohortowym wyznaczano przy pomocy IRR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych</p>
	Finlandia	6 miesięcy- 6 lat		-	

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
<b>Sezon 2019-2020</b>					
DRIVE2019/2020 (projekt DRIVE)	Austria, Finlandia, Francja, Hiszpania, Rumunia, Wielka Brytania i Włochy	6 miesięcy- 18 lat	<u>Badanie TNCC, jednostki podstawowej opieki zdrowotnej*:</u> <b>Dopasowana:</b> Ogółem: 81 (-6; 97) A ogółem: 91 (8; 99) B ogółem: 52 (-433; 96)	<b>TIV nieadjuwantowa:</b> <u>Badanie TNCC, jednostki podstawowej opieki zdrowotnej*:</u> <b>Dopasowana:</b> Ogółem: 13 (-330; 90) A ogółem: 30 (-340; 89) A/H3N2: 11 (-492; 87) B ogółem: 69 (-113; 96) BVictoria: 60 (-177; 94)	Dopasowanie względem płci, wieku, daty wystąpienia objawów, obecności co najmniej 1 stanu przewlekłego, ciąży, liczby wizyt w ciągu poprzednich 12 miesięcy lub liczby hospitalizacji w ciągu poprzednich 12 miesięcy oraz szczepienia przeciw grypie w poprzednim sezonie
			<u>Badanie TNCC, szpitale*:</u> <b>Dopasowana:</b> Ogółem: 51 (-767; 97) A ogółem: -15 (-1825; 93) B ogółem: -84 (-3199; 90)	<u>Badanie TNCC, szpitale*:</u> <b>Dopasowana:</b> Ogółem: -1 (-402; 96) A ogółem: -5 (-616; 85) A/H1N1 pdm09: 21 (-798; 93) B ogółem: -22 (-1421; 90) BVictoria: -57 (-2017; 88)	
	Finlandia	2-6 lat	<u>Badanie kohortowe:</u> <b>Dopasowana:</b> Ogółem: 67,7 (58,3; 75,0) A ogółem: 64,3 (53,5; 72,7) B ogółem: 80,4 (55,4; 91,4)	-	Dopasowanie względem płci, wieku, tygodnia kalendarzowego, obecności co najmniej 1 stanu przewlekłego, ciąży, liczby wizyt w ciągu poprzednich 12 miesięcy lub liczby hospitalizacji w ciągu poprzednich 12 miesięcy oraz szczepienia przeciw grypie w poprzednim sezonie  Efektywność szczepienia w badaniu kohortowym wyznaczano przy pomocy IRR wystąpienia grypy u osób

Badanie	Kraj	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
---------	------	-----------	-------------------------------	-----------------------------	-----------------

zaszczepionych względem osób nie-  
zaszczepionych

\* w publikacji *Stuurman 2020* badacze wskazali, że w analizach często uwzględniono małą liczbę pacjentów, jak i przypadków grypy wśród osób zaszczepionych i z tego powodu nie da się uzyskać miarodajnych wyników w ocenie pod względem poszczególnych grup wiekowych czy ze względu na rodzaj szczepionki;

^ grypa wymagająca hospitalizacji;

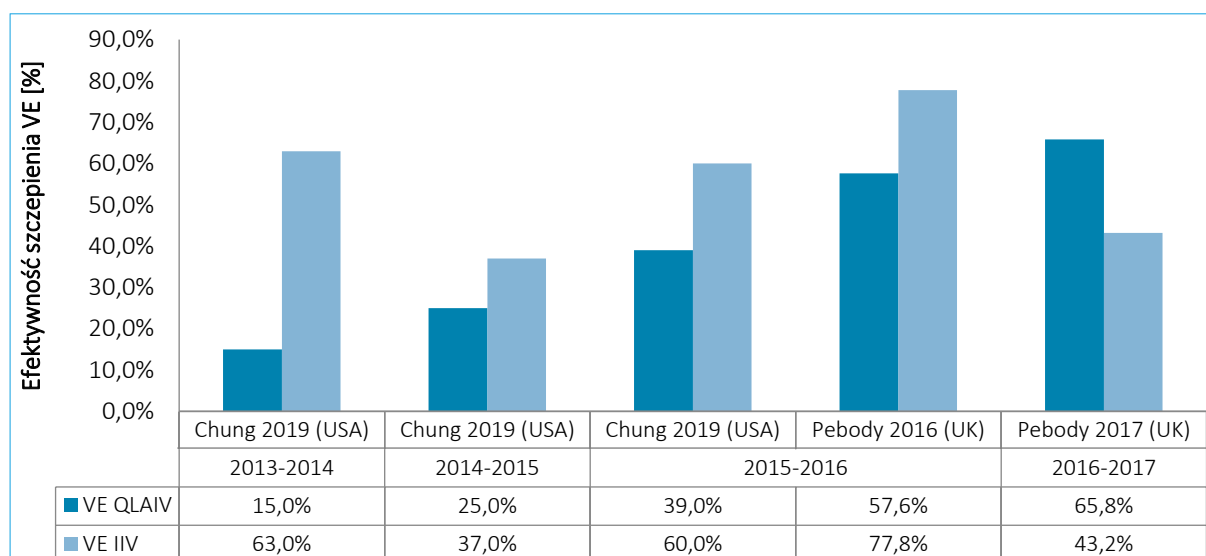
^^ w porównaniu do badania *Nohynek 2015* zastosowano rozszerzoną definicję dzieci w wieku 2 lat.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

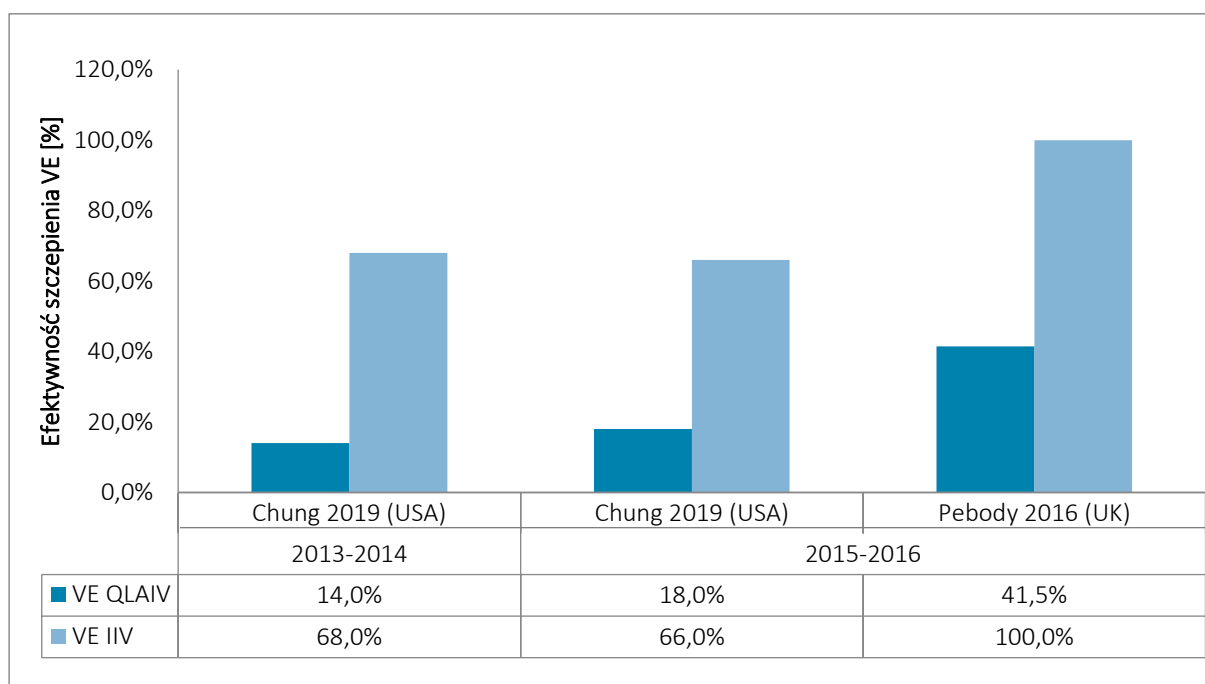
Najważniejsze wyniki uzyskane z badań podsumowano na wykresach poniżej. Przedstawiono na nich wyniki modeli wykorzystujących parametr OR (szansa bycia zaszczepionym wśród pacjentów z grypą do szansy bycia zaszczepionym wśród pacjentów bez grypy) z dopasowaniem, prezentując dane z badań gdzie dostępne były wyniki zarówno dla grupy QLAIV, jak również IIV w populacji dzieci w wieku 2-17 lat. Wykresy mają na celu zobrazowanie zmieniającej się efektywności szczepienia QLAIV oraz IIV w kolejnych sezonach grypy w całej populacji dzieci. Dodatkowo, przedstawiono efektywność szczepienia wobec szczepu A/H1N1 pdm09, wobec którego wiadomo że szczepionka QLAIV nie była efektywna w USA, oraz wobec szczepu wirusa B, wobec którego z kolei obserwowano konsekwentnie wyższą efektywność LAIV.

Wykres 4. Efektywność szczepienia dzieci ogółem z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja 2-17 lat.

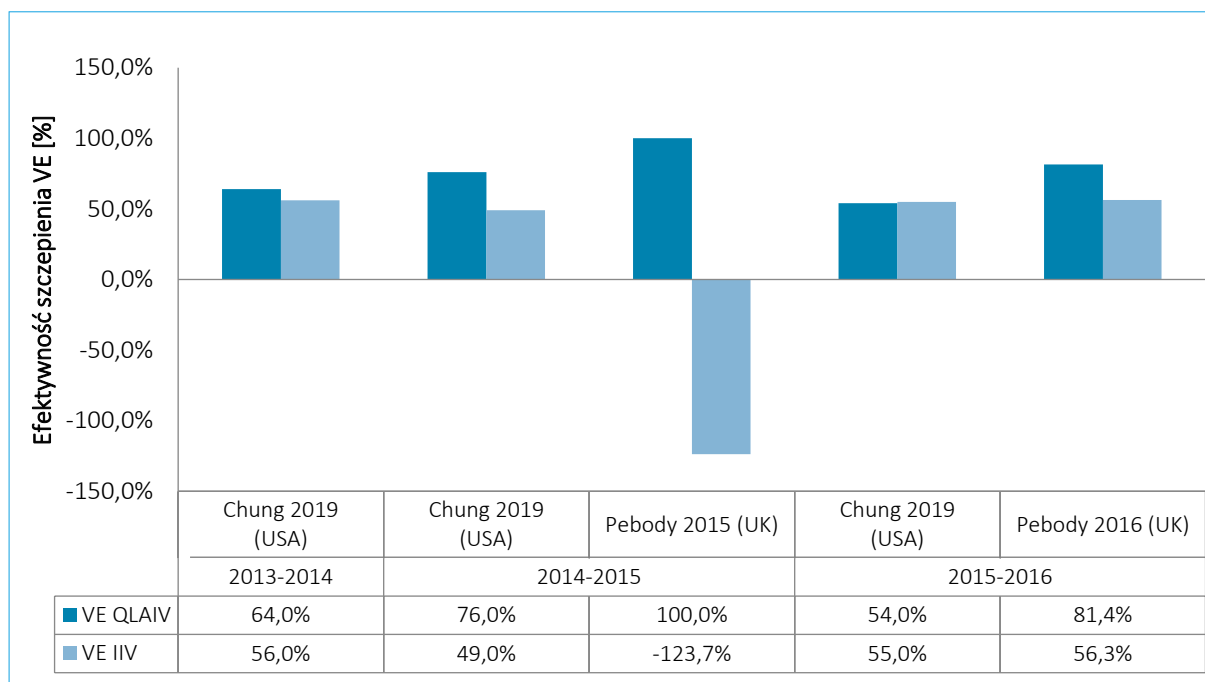




Wykres 5. Efektywność szczepienia dzieci względem szczepu wirusa A/H1N1 pdm09, z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja 2-17 lat.



Wykres 6. Efektywność szczepienia dzieci względem szczepów wirusów linii B, z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja 2-17 lat.



Wyniki uzyskane w odnalezionych badaniach potwierdzają wnioskowane odnośnie efektywności szczepionek QLAIV przedstawione w dokumencie *Centres for Disease Control and Prevention (Grohskopf 2018)*. Ogółem, w grupie dzieci w wieku 2-17 lat widać niższą efektywność szczepienia QLAIV w sezonach

2013-2014 oraz 2015-2016, a największe dysproporcje w efektywności obserwowano w badaniach prowadzonych w USA – 15% (95% CI: -1%; 28%) dla QLAIV oraz 63% (95% CI: 55%; 70%) dla IIV w sezonie 2013-2014 oraz odpowiednio 39% (95% CI: 16%; 56%) vs 60% (95% CI: 52%; 67%) w sezonie 2015-2016. W przypadku danych dla UK w tej samej grupie wiekowej w sezonie 2015-2016 efektywność QLAIV była większa niż na terenie USA i wyniosła 57,6% (95% CI: 25,1%; 76,0%), jednak nadal była niższa niż w przypadku IIV, 77,8% (95% CI: 7,3%; 94,7%). Dalsze analizy wykazały, że obserwowane różnice w efektywności wynikały głównie z niskiej efektywności wobec szczepu A/H1N1 pdm09. Natomiast odwrotny trend w Wielkiej Brytanii odnotowano już dla sezonu 2016-2017, w którym obserwowano wyższą efektywność QLAIV w porównaniu do IIV, odpowiednio 65,8% (95% CI: 30,3%; 83,2%) vs 43,2% (95% CI: -183,5%; 88,6%). Podobne wnioskowanie dotyczy także próby *Buchan 2018* (gdzie efektywność szczepienia definiowano przez OR określający szansę pojawienia się grypy w grupie szczepionej do szansy pojawienia się grypy w grupie nieszczepionej) w populacji w wieku 2-17 lat, w której efektywność szczepienia wyniosła 75% (95% CI: 64%; 83%) w grupie QLAIV oraz 62% (95% CI: 45%; 72%) dla IIV. W Wielkiej Brytanii w dalszych sezonach grypowych VE dla QLAIV względem jakiegokolwiek grypy wynosiła 26,9% (95% CI: -32,6%; 59,7%) (2017-2018) i 48,6% (95% CI: -4,4%; 74,7%) (2018-2019). Co więcej w sezonie 2017-2018 odnotowano efektywność szczepionki względem grypy typu A/H1N1 pdm09 wynoszącą 90,3% (95% CI: 16,4%; 98,9%).

Dane w podgrupie młodszych dzieci w badaniu *Nohynek 2016*, prowadzonym w Finlandii wśród dzieci 24-35 miesięcy, efektywność szczepionek była podobna i wyniosła 50,7% (95% CI: 28,4%; 66,1%) dla szczepionek QLAIV oraz 61,2% (95% CI: 30,7%; 78,3%) dla szczepionek IIV. Obserwacje te potwierdziła inna analiza (*Baum 2020*) fińskich dzieci w wieku 2 lat (obejmująca szerszą definicję dwulatków niż w próbie *Nohynek 2016*), w której dla porównania QLAIV vs IIV skuteczność wyniosła w sezonie 2015-2016 odpowiednio 54,2% vs 77,2%, w sezonie 2016-2017 20,3% vs 24,5%, a w sezonie 2017-2018 30,5% vs -20,1%. Wnioskowanie na temat skuteczności szczepionki QLAIV względem jakiegokolwiek wirusa grupy potwierdzają dane z badań kohortowych projektu DRIVE w ramach populacji dzieci w wieku od 6 mies. do 6 lat, w których VE w sezonie 2018-2019 wyniosła 35,5% (95% CI: 24,1%; 45,1%), a w następnym już 67,7% (95% CI: 58,3%; 75,0%).

W przypadku analizy efektywności względem wirusa B, w większości przypadków obserwowano zbliżoną bądź wyższą efektywność szczepionek QLAIV wobec szczepionek IIV.

W trzech analizowanych badaniach (*Boddington 2019*, *Pebody 2017a* i *Pebody 2020a*) przedstawiono dane na temat skuteczności szczepienia QLAIV w zapobieganiu zachorowaniom na grypę wymagającym

hospitalizacji wśród dzieci i młodzieży na terenie Anglii. W badaniu TNCC *Boddington 2019* z sezonu 2015-2016 wykazano, że VE dotycząca hospitalizacji spowodowanej grypą ogółem wyniosła dla szczepionek QLAIV 41,9% (95% CI: 7,3%; 63,6%) i była wyższa niż dla szczepionek IIV (28,8% [95% CI: -31,1%; 61,3%]). Podobnie było dla oceny szczepu B ogółem, odpowiednio VE wyniosła 61,0% (95% CI: 11,3%; 82,8%) i -13,8% (95% CI: -160,0%; 50,2%). Porównywalną skuteczność QLAIV i IIV stwierdzono dla grypy typu A/H1N1 pdm09 (42,4% [95% CI: -7,8%; 69,2%] dla QLAIV vs 46,3% [95% CI: -40,9%; 79,5%]), natomiast dla grypy typu A ogółem większą skutecznością charakteryzował się ostatni rodzaj szczepionek, odpowiednio 27,9% (95% CI: -22,6%; 57,6%) vs 50,6% (95% CI: -15,4%; 78,8%). Dane te z sezonu 2015-2016 potwierdziła dla szczepionek QLAIV próba *Pebody 2017a*, w której VE szacowano porównując wyszczepialność dzieci hospitalizowanych i z potwierdzoną laboratoryjnie grypą i wyszczepialność dzieci w ogólnej populacji za pomocą metody skryningu. Skuteczność ogółem wyniosła 54,5% (95% CI: 31,5%; 68,4%), a względem szczepu A/H1N1 pdm09 i B ogółem odpowiednio 48,3% (95%CI: 16,9%; 67,8%) i 70,6% (95% CI: 33,2%; 87,1%). Odmienne spostrzeżenia dotyczące VE względem hospitalizacji spowodowanej grupą zaobserwowano w sezonie 2018-2019 – była ona mniejsza dla QLAIV vs IIV w ocenie grypy ogółem (odpowiednio 49,1% [95% CI: 25,9%; 65,0%] vs 64,4% [95% CI: 29,4%; 82,0%]) i większa dla QLAIV w analizie grypy typu A/H1N1pdm09 (odpowiednio 70,7% [95% CI: 41,8%; 85,3%] vs 44,4% [95% CI: -51,9%; 79,6%]).

W badaniu *Chung 2019* autorzy wyznaczyli również ogólną, wzajemną efektywność szczepionek QLAIV oraz IIV w oparciu o dane z sezonów grypy od 2013-2014 do 2015-2016, wyznaczając iloraz szansy wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV do szansy wystąpienia grypy po szczepieniu IIV. Model dopasowano względem wieku, sezonu grypy, miesiąca choroby w danym sezonie oraz ośrodka badawczego. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 69. Szansa wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV vs IIV w sezonach od 2013-2014 do 2015-2016, badanie *Chung 2019*.

Oceniany szczep wirusa	QLAIV vs IIV OR (95% CI)
<b>Dzieci 2-17 lat</b>	
Ogółem	<b>1,48 (1,28; 1,70)</b>
A/H1N1 pdm09	<b>2,66 (2,06; 3,44)</b>
A/H3N2	<b>1,30 (1,06; 1,58)</b>
Szczepy B	0,72 (0,46; 1,13)
<b>Dzieci w wieku 5-8 lat</b>	

Oceniany szczep wirusa	QLAIV vs IIV OR (95% CI)
Ogółem	<b>1,39 (1,11; 1,74)</b>
A/H1N1 pdm09	<b>2,79 (2,09; 3,71)</b>
A/H3N2	1,16 (0,74; 1,82)
Szczepy B	0,68 (0,42; 1,11)
<b>Dzieci w wieku 9-17 lat</b>	
Ogółem	1,19 (0,92; 1,56)
A/H1N1 pdm09	<b>2,19 (1,26; 3,81)</b>
A/H3N2	1,15 (0,87; 1,51)
Szczepy B	0,81 (0,38; 1,72)

W populacji dzieci 2-17 lat, ogółem stwierdzono istotnie wyższą szansę pojawienia się grypy pomimo szczepienia QLAIV, w porównaniu do szczepienia IIV: OR = 1,48 (95% CI: 1,28; 1,70). Największe różnice stwierdzano w szansie wystąpienia grypy wywołanej wirusem A/H1N1 pdm09 – była ona niemal 3-krotnie wyższa po zastosowaniu szczepionki QLAIV, OR = 2,66 (95% CI: 2,06; 3,44), a wynik był znamieny statystycznie. Istotnie wyższa szansa pojawienia się grypy w grupie QLAIV dotyczyła też szczepu A/H3N2. W przypadku oceny grypy wywołanej wirusem B, odnotowano liczbowo mniejszą szansę jej wystąpienia po szczepieniu QLAIV w porównaniu do szczepienia IIV, jednak obserwowany rezultat nie osiągnął progu istotności statystycznej. Podobne rezultaty obserwowano także w podgrupie wiekowej 5-8 lat, z tą różnicą, że nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie grypy wywołanej szczepem A/H3N2. Natomiast w grupie wiekowej 9-17 lat istotnie większą szansą pojawienia się grypy w grupie QLAIV vs IIV stwierdzono tylko dla szczepu A/H1N1 pdm09. Przy interpretacji tych wyników należy pamiętać jednak, że efektywność szczepionek QLAIV w sezonach opisanych w badaniu *Chung 2019* w USA była obniżona, najprawdopodobniej z powodu słabego namnażania cząsteczek wirusa w błonach śluzowych szczepionych osób.

Podobne wyniki odnośnie do ilorazu szansy wystąpienia grypy typu A/H1N1 pdm09 po szczepieniu QLAIV do szansy wystąpienia takiego rodzaju grypy po szczepieniu IIV przedstawiono w badaniu *King 2018*. Stwierdzono w nim zakażenie wirusem grypy typu A/H1N1 pdm09 u 8 (13%) dzieci, które były szczepione LAIV i 3 (3%) dzieci, które otrzymały IIV ( $p = 0,02$ ; nie odnotowano przy tym zakażeń wirusem grypy typu A/H3N2 lub B). Wykazano, że szansa wystąpienia zakażenia szczepem A/H1N1 pdm09 jest istotnie wyższe po szczepieniu LAIV w porównaniu do IIV, OR = 4,5 (95% CI: 1,1; 18,2). Średni czas między szczepieniem, a wystąpieniem choroby wynosił 92 dni (zakres: 39-128) i nie różnił się między analizowanymi rodzajami szczepionek.

Dla porównania, w tabeli poniżej przedstawiono analogiczną ocenę, wykonaną w Kanadzie w sezonie 2015-2016 dla dzieci w wieku 2-17 lat (badanie *Buchan 2018*).

Tabela 70. Szansa wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV vs IIV w sezonie 2015-2016, badanie *Buchan 2018*.

Oceniany szczep wirusa	QLAIV vs IIV (w oparciu o VE z dopasowaniem); OR (95% CI)	QLAIV vs IIV (w oparciu o VE bez dopasowania); OR (95% CI)
<b>Dzieci 2-17 lat</b>		
Ogółem	0,76 (0,46; 1,27)	0,78 (0,49; 1,24)
A/H1N1	1,44 (0,73; 2,87)	1,54 (0,82; 2,86)
Szczepy B	<b>0,36 (0,17; 0,76)</b>	<b>0,34 (0,17; 0,69)</b>

W Kanadzie, w sezonie 2015-2016, obserwowano ogółem podobną (brak istotności) skuteczność obu szczepionek (QLAIV oraz IIV), przy czym wynik OR liczbowo wskazywał na mniejszą szansę wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV: OR = 0,76 (95% CI: 0,46; 1,27). Istotne statystycznie wyniki odnotowano w przypadku poszczególnych szczepów wirusa – szczepionka QLAIV była istotnie bardziej efektywna w zapobieganiu grypie wywołanej przez wirusy ze szczepów B: OR = 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76). Podobne rezultaty dały obliczenia w oparciu o VE bez dopasowania.

## 8 TLAIV vs PBO – badania z randomizacją

### 8.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których przedstawiono porównanie donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki trójwalentnej przeciw grypie (TLAIV) z placebo (w postaci soli fizjologicznej lub substancji pomocniczych szczepionki): *Belshe 1998, Bergen 2004, Bracco 2009, Breiman 2009, Forrest 2008, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*. Odnaleziono w nich dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia – w niniejszym rozdziale ocena immunogenności nie została wzięta pod uwagę jako analizowany punkt końcowy (ocena dotyczyła szczepionek trójwalentnych, porównawczą analizę immunogenności szczepionki czterowalentnej przedstawiono we wcześniejszym rozdziale).

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

W badaniach *Belshe 1998, Bracco 2009, Tam 2007* i *Vesikari 2006* głównym analizowanym punktem końcowym była ocena (po podaniu pierwszej lub drugiej [w zależności od protokołu] dawki szczepionki lub placebo w pierwszym analizowanym sezonie grypowym) wystąpienia pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (*culture-confirmed influenza*), spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce (w badaniu *Tam 2007* sprecyzowano, że analiza dotyczyła populacji PP). Ocenę pojawienia się u pacjentów przypadków grypy, obok analizy immunogenności, zaprezentowano także w próbie *Forrest 2008*, jednak nie sprecyzowano, że był to główny punkt końcowy. Natomiast w próbach *Breiman 2009, Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001* nie przedstawiono oceny skuteczności szczepionek, a jedynie ocenę immunogenności oraz zdarzeń niepożądanych związanych z przeprowadzonymi szczepieniami (w próbie *Vesikari 2006a* dodatkowo głównym punktem końcowym była

ocena czy wirusy zawarte w TLAIV są przenoszone od zaszczepionych dzieci do ich niezaszczepionych kontaktów z grupy placebo w warunkach dziennej opieki medycznej oraz oszacowanie prawdopodobieństwa takiego przeniesienia – punkt końcowy nieopisany w niniejszym rozdziale). Z kolei w próbie *Bergen 2004* na podstawie utworzonej bazy danych dotyczącej zużycia zasobów medycznych (tj. hospitalizacji, wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych lub oddziałach klinicznych) oceniano bezpieczeństwo stosowania szczepionki oraz rodzaj diagnozy przypisanej pacjentom – punkt końcowy nieopisany w niniejszym rozdziale. Z tych badań w niniejszym rozdziale zaprezentowano jedynie rezultaty bezpieczeństwa stosowania szczepionki TLAIV względem placebo.

W pięciu włączonych badaniach analizę przeprowadzono podczas jednego sezonu grypowego (*Bergen 2004, Breiman 2009, Forrest 2008, Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*). Z kolei w czterech pozostałych podczas dwóch następujących po sobie sezonach, z tym, że w próbie *Tam 2007* pacjenci, by otrzymać szczepionkę podczas 2 sezonu byli poddawani ponownej randomizacji (re-randomizacja) – natomiast w badaniach *Belshe 1998, Bracco 2009* i *Vesikari 2006* otrzymali szczepienie lub placebo, zgodnie z przypisaniem ich do grup w sezonie pierwszym (w próbie *Bracco 2009* na skutek błędu oznaczenia szczepionek i placebo część pacjentów otrzymała interwencje inną niż przypisana podczas randomizacji).

Szczegółowe informacje na temat metodyki analizowanych prób zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 71. Charakterystyka metodyki badań oceniających porównanie TLAIV vs PBO.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym	Typ analiz <sup>1</sup>	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Belshe 1998</i> ( <i>Belshe 1998, Belshe 2000, Belshe 200a</i> ) AV006	<i>superiority</i>	IIA/4 (R2; B2; W0)	2 sezony grypowe <sup>2</sup>	nie	1070 vs 532	według rzeczywistości otrzymanej interwencji	wieloośrodkowe	granty (N01-AI-45250, N01-AI-45248, N01-AI-45251, N01-AI-25135, N01-AI-45252, and N01-AI-45249) z <i>National Institutes of Health</i> oraz <i>Aviron</i>
<i>Bergen 2004</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R1; B2; W0)	1 sezon grypowy (2000/2001)	nie	6473 vs 3216	według rzeczywistości otrzymanej interwencji <sup>3</sup>	wieloośrodkowe (31)	<i>MedImmune Vaccines</i> (dostarczył szczepionki)
<i>Bracco 2009</i> D153-P504	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	2 sezony grypowe (2001 i 2002 r.)	nie	1067 vs 1064 vs 526 vs 543 <sup>4</sup>	ITT i PP dla obu analizowanych sezonów grypowych oraz populacja bezpieczeństwa <sup>5</sup>	35 (Południowa Afryka, Brazylia, Argentyna)	<i>Wyeth Vaccines Research and MedImmune</i>
<i>Breiman 2009</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W; przedstawiono przeptyw pacjentów dotyczący oceny immunogenności)	1 sezon grypowy (styczeń-maj 2002 r.)	tak <sup>6</sup>	832 vs 836 <sup>7</sup>	populacja bezpieczeństwa <sup>8</sup>	18 (Bangladesz, Chile, Kolumbia, Malezja, Peru, Filipiny, Tajlandia)	<i>Wyeth Vaccines Research</i>
<i>Forrest 2008</i> D153-P513	<i>superiority</i>	IIA/2 (R1; B1; W0)	1 sezon grypowy <sup>9</sup>	nie	ogółem 2172 <sup>19</sup>	według rzeczywistości otrzymanej interwencji	wieloośrodkowe	<i>Wyeth Research</i>
<i>Tam 2007</i> <sup>10</sup> D153-P501	<i>superiority</i>	IIA/4 (R2; B2; W0)	2 sezony grypowe (między 30 września 2000 r. a 31 maja 2003 r.)	tak <sup>11</sup>	1653 vs 1111	ITT i PP dla obu analizowanych sezonów grypowych oraz populacja bezpieczeństwa <sup>12</sup>	16 azjatyckich (Chiny, Hong Kong, Indie, Malezja, Filipiny, Singapur, Tajwan i Tajlandia)	<i>Wyeth Vaccines Research and MedImmune</i>
<i>Vesikari 2006</i> D153-P502	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	2 sezony grypowe (między 2 października	tak <sup>13</sup>	951 vs 665	ITT i PP dla obu analizowanych sezonów grypowych	70 (Belgia, Finlandia, Izrael,	<i>Wyeth Vaccines Research and MedImmune</i>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie



Badanie	Hipoteza ba- dawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (TLAIV vs PBO) w 1 analizowanym sezonie grypowym	Typ analiz <sup>1</sup>	Liczba ośrodków	Sponsor
			2000 r. a 31 maja 2002 r.)			oraz populacja bezpie- czeństwa <sup>14</sup>	Hiszpania i Wielka Brytania)	
<i>Vesikari 2006a</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R1; B2; WO <sup>15</sup> )	1 sezon grypowy <sup>16</sup>	nie	98 vs 99	populacja bezpieczeń- stwa <sup>17</sup>	51 (Finlandia)	<i>Wyeth Vaccines Research and MedImmune Vaccines</i>
<i>Zangwill 2001</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2; B1; WO)	1 sezon grypowy	nie	500 <sup>18</sup>	według rzeczywście otrzy- manej interwencji	bd. (Południowa Kalifornia)	<i>Aviron</i>

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

- otrzymywania szczepionki i placebo były identyczne, jedynie kiedy w obu takich grupach dzieci dostały także szczepionkę OPV);
- obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie (TLAIV, OPV lub PBOs), nawet jeśli otrzymali leczenie, do którego nie zostali przypisani w wyniku randomizacji; dla drugiej dawki populację oceny bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy w drugiej dawce otrzymali to samo, co w pierwszej;
- data odcięcia danych 30 listopada 2002 r.;
- na stronie czasopisma nie został odnaleziony odnośnik do suplementu *on-line*, wspomnianego w treści publikacji
- wielkość analizowanej próby została skalkulowana w oparciu o założony odsetek zachorowań na potwierdzoną wirusologicznie grypę (12% dla PBOs i 3% dla TLAIV, co obserwowano w publikacji *Belshe 2000*) oraz z przyjęciem odsetka przedwczesnego przerwania badania na poziomie ≤60% w ciągu 2 lat; zaplanowana wielkość próby wynosząca 3000 dzieci (1800 w grupie TLAIV i 1200 w grupie PBOs) umożliwi wykazanie z ≥90% mocą statystyczną skuteczności na poziomie 45% przy poziomie istotności 0,05;
- populacja PP w 1 analizowanym sezonie grypowym obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali wszystkie dawki przypisanego leczenia oraz uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 15 dni po otrzymaniu drugiej dawki TLAIV lub PBOs; natomiast populacja PP w drugim analizowanym sezonie grypowym składała się z wszystkich pacjentów poddanych ponownej randomizacji, którzy otrzymali przypisane leczenie i uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 15 dni po szczepieniu; populacja ITT w 2sezonie grypowym składa się z wszystkich pacjentów poddanych re-randomizacji; populacja bezpieczeństwa obejmowała dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki analizowanej w badaniu;
- wielkość analizowanej próby została obliczona w oparciu o założony odsetek zachorowań na potwierdzoną wirusologiczną grypę (odpowiednio 12% dla PBOs i 3% dla TLAIV, co obserwowano w publikacji *Belshe 2000*) oraz z przyjęciem odsetka przedwczesnego przerwania badania na poziomie ≤25%; wskazano, że włączenie 1100 dzieci, u których możliwa będzie przeprowadzona

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

- ocena (przy randomizacji 3:2) zapewniała  $\geq 90\%$  moc statystyczną, że dolna granica 95% przedziału ufności dla skuteczności w pierwszym sezonie wyniesie 45%; zaplanowana wielkość grupy w niniejszym badaniu umożliwia wykrycie z  $\geq 80\%$  mocą statystyczną różnicy między TLAIV i PBOs w zakresie 4,3-8,2%;
- 14 populację ITT próby stanowili wszyscy pacjenci poddano randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki lub PBOs w 1 sezonie grypowym lub którzy otrzymali pojedynczą dawkę szczepionki lub placebo na początku 2 analizowanego sezonu grypowego; natomiast populację PP dzieci, które otrzymały oba szczepienia lub pojedyncze w 2 roku badania oraz którzy nie otrzymali żywej szczepionki w ciągu 28 dni od każdego szczepienia i u których nie stwierdzono większych naruszeń protokołu próby; populację bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę analizowanej szczepionki (TLAIV lub PBOs);
  - 15 nie podano informacji co stało się z jednym pacjentem, który nie ukończył badania w grupie PBOe;
  - 16 uwzględnione dzieci włączono między 16 listopada 1999 r., a 15 lutego 2000 r.;
  - 17 populacja oceny bezpieczeństwa składała się z wszystkich włączonych dzieci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo;
  - 18 w publikacji nie podano liczebności poszczególnych grup - dwie dawki szczepionki otrzymało 474 (w odstępie 2-miesięcznym);
  - 19  $n = 525$  dla TLAIV  $10^{7+0,5}$  i  $n = 516$  dla grupy PBOs.

W czterech analizowanych próbach (*Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006 i Vesikari 2006a*) przedstawiono przepływ pacjentów, wskazujący liczbę uczestników w danym etapie próby. Badanie *Bracco 2009* ukończyło w zależności od analizowanej grupy 96,1-97,9% dzieci w pierwszym sezonie grypowym i 98,1-99,3% pacjentów w sezonie drugim, a próby *Vesikari 2006 i Vesikari 2006a* około 97% uwzględnionych dzieci (odpowiednio pierwszy lub jedyny analizowany sezon grypowy). W próbach *Bracco 2009 i Vesikari 2006* podano informacje na temat odsetka pacjentów utraconych z obserwacji, który był niski i mieścił się w zakresie 0,2-1,5% (oba sezony) w poszczególnych wyodrębnionych grupach pierwszego badania i ogółem 1% dla drugiego w pierwszym sezonie i 0,6% w drugim. Z kolei w analizie PP w pierwszym sezonie grypowym w badaniach uwzględniono około 86-92% dzieci. Niższy odsetek dzieci uwzględniono w takiej ocenie w drugim sezonie grupowym wziętym pod uwagę w próbie *Bracco 2009*, gdzie wyniósł on 93,4% w grupie TLAI1d, 46,0% w grupie TLAI2d, 92,4% w grupie PBOs i 0% w grupie PBOe, a także w badaniu *Vesikari 2006* – 60,4% w grupie TLAI i 62,1% w grupie PBOs. Do najczęstszych powodów nie uwzględnienia pacjentów w analizie PP w roku pierwszym badań należał brak otrzymania drugiej dawki szczepionki czy otrzymanie innej żywej szczepionki w ciągu 28 dni od podania dawki szczepionki analizowanej w badaniu. Informacji na temat przepływu pacjentów nie odnaleziono natomiast w próbach *Belshe 1998, Bergen 2004, Forrest 2008* (w próbie tej podano jedynie, że z 2172 dzieci włączonych do badania, 2107 pacjentów spełniało kryteria populacji analizy pierwotnej [z ang. *primary analysis population*]) i *Zangwill 2001*.

Tabela 72. Przepływ pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.

Etap badania	Bracco 2009				Tam 2007**		Vesikari 2006		Vesikari 2006a	
	TLAIV1d	TLAIV2d	PBOs	PBOe	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOe
<b>1 rok podania</b>										
<b>Randomizacja</b>	1067	1064	526	543	1900	1274	1059	725	98	99
<b>Ukończenie badania</b>	1033 (96,8%)	1023 (96,1%)	515 (97,9%)	517 (95,2%)	–	–	1033 (97,5%*)	702 (96,8%*)	96* (98%)	95* (96%)
<b>Przedwczesne zakończenie badania:</b>	34 (3,2%)	41 (3,9%)	11 (2,1%)	26 (4,8%)	–	–	26 (2,5%)* <sup>^^^</sup>	23 (3,2%)* <sup>^^^</sup>	2 (2%*)	3 (3%*) <sup>***</sup>
Wycofanie zgody przez rodziców/opiekunów	22 (2,1%)	22 (2,1%)	10 (1,9%)	15 (2,8%)	–	–	–	–	2 (2%*)	2 (2%*)
Utrata z obserwacji	10 (0,9%)	16 (1,5%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)	–	–	–	–	–	–
Zgon	0 (0%)	2 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
Inne	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,2%)	–	–	24 (2,3%*)	21 (2,9%*)	–	–
Decyzja badacza	2 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,4%)	–	–	–	–	–	–
Naruszenie protokołu badania	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	–	–	–
AEs	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	–	–	2 (0,2%*)	2 (0,3%*)	–	1 (1%*)
<b>Włączeni do analizy PP</b>	935 (87,6%)	944 (88,7%)	474 (90,1%)	468 (86,2%)	1653 (87%*)	1111 (87%*)	951 (89,8%*)	665 (91,7%*)	–	–
<u>Przyczyny wykluczenia z analizy PP:</u>	bd.^	bd.^	bd.^	bd.^	–	–	bd.^	bd.^	–	–
Brak otrzymania drugiej dawki szczepionki	104 (9,8%)	99 (9,3%)	42 (8,0%)	60 (11,0%)	–	–	85 (8,0%*)	46 (6,3%*)	–	–
Otrzymanie innej żywej szczepionki w ciągu 28 dni od podania dawki szczepionki	21 (2,0%)	18 (1,7%)	10 (1,9%)	10 (1,8%)	–	–	14 (1,3%*)	6 (0,8%*)	–	–

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Etap badania	Bracco 2009				Tam 2007**		Vesikari 2006		Vesikari 2006a	
	TLAIV1d	TLAIV2d	PBOs	PBOe	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOe
Otrzymanie szczepionki poza randomizacją	9 (0,8%)	4 (0,4%)	1 (0,2%)	6 (1,1%)	-	-	2 (0,2%*)	7 (1,0%*)	-	-
Wiek <6 lub >36 miesięcy	2 (0,2%)	3 (0,3%)	1 (0,2%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Obserwacja po otrzymaniu drugiej dawki <15 dni	0 (0%)	2 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Ciężka choroba przewlekła	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Obniżona odporność ( <i>immuno-compromised</i> )	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Otrzymanie innej szczepionki przeciw grypie	4 (0,4%)	1 (0,1%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)	-	-	1 (0,1%*)^^	0 (0%)	-	-
Otrzymanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Otrzymanie immunoglobulin	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	-	-	2 (0,2%*)	1 (0,1%*)	-	-
Otrzymanie niewłaściwej dawki szczepionki	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Pominięcie wizyty kontrolnej	-	-	-	-	-	-	1 (0,1%*)	0 (0%)	-	-
Stan zdrowia niezgodny z kryteriami włączenia	-	-	-	-	-	-	1 (0,1%*)	0 (0%)	-	-
Dodatni wymaz nie pasujący do żadnego pacjenta	-	-	-	-	-	-	0 (0%)	1 (0,1%*)	-	-
Dodatni wymaz pasujący do pacjenta, który nie był rozstrzygający	-	-	-	-	-	-	0 (0%)	1 (0,1%*)	-	-
<b>2 rok podania</b>										

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Etap badania	Bracco 2009				Tam 2007**		Vesikari 2006		Vesikari 2006a	
	TLAIV1d	TLAIV2d	PBOs	PBOe	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOe
<b>Randomizacja</b>	735	732	370	365	-	-	1119	-	-	-
<b>Ukończenie badania</b>	721 (98,5%)	730 (99,3%)	367 (99,2%)	358 (98,1%)	-	-	1112 (99,4%)	-	-	-
<b>Przedwczesne zakończenie badania:</b>	11 (1,5%)	5 (0,7%)	3 (0,8%)	7 (1,9%)	-	-	7 (0,6%*)	-	-	-
Wycofanie zgody przez rodziców/opiekunów	4 (0,5%)	3 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Utrata z obserwacji	3 (0,4%)	1 (0,1%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)	-	-	1 (bd.)	-	-	-
Zgon	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Inne	3 (0,4%)	1 (0,1%)	0 (0%)	2 (0,5%)	-	-	-	-	-	-
Decyzja badacza	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Naruszenie protokołu badania	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,5%)	-	-	-	-	-	-
AEs	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)	-	-	0 (0%)	-	-	-
<b>Włączeni do analizy PP</b>	684 (93,4%)	338 (46,0%)	342 (92,4%)	0 (0%)	-	-	640 (bd.)	-	-	-
<u>Przyczyny wykluczenia z analizy PP:</u>	bd.^	bd.^	bd.^	bd.^	-	-	17 (bd.)	-	-	-
Otrzymanie szczepionki poza randomizacją	3 (0,4%)	372 (50,5%)	4 (1,1%)	365 (100%)	-	-	-	-	-	-
Poza populacją PP w 1 roku	32 (4,4%)	30 (4,1%)	17 (4,6%)	22 (6,0%)	-	-	-	-	-	-
Otrzymanie innej żywej szczepionki w ciągu 28 dni od podania dawki szczepionki	16 (2,1%)	23 (3,2%)	12 (3,2%)	11 (3,0%)	-	-	-	-	-	-
Otrzymanie immunoglobulin	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Etap badania	Bracco 2009				Tam 2007**		Vesikari 2006		Vesikari 2006a	
	TLAIV1d	TLAIV2d	PBOs	PBOe	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOs	TLAIV	PBOe
Obserwacja po otrzymaniu dawki <15 dni	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Otrzymanie innej szczepionki przeciw grypie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,5%)	-	-	-	-	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* na stronie czasopisma nie został odnaleziony odnośnik do suplementu *on-line*, wspomnianego w treści publikacji, ze szczegółowymi danymi na temat przepływu pacjentów;

\*\*\* nie podano przyczyny nie ukończenia próby przez 1 pacjenta z grupy PBOe;

^ pacjenci mogli być wykluczeni z analizy z  $\geq 1$  przyczyny;

^^ wcześniejszej;

^^^ większość z powodu wycofania zgody przez rodziców lub utraty z obserwacji (odpowiednio 1,2% i 1,0%).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Dodatkowo w publikacji *Breiman 2009* przedstawiono informacje na temat włączenia lub wykluczenia pacjentów z analizy immunogenności, która nie była punktem końcowym rozpatrywanym w niniejszym raporcie dla porównania TLAIV vs PBO. Niemniej jednak, z uwagi na brak ogólnych danych na temat przepływu pacjentów w tym badaniu, dane te zebrano w poniższej tabeli w celach poglądowych.

Tabela 73. Włączenie lub wykluczenia pacjentów z analizy immunogenności w próbie *Breiman 2009*.

Etap badania <i>Breiman 2009</i>	TLAIV <sup>^</sup>	PBOe <sup>^</sup>
<b>Randomizacja</b>	832	836
<b>Uwzględnieni w analizie immunogenności</b>	716 (86,1%)	726 (86,8%)
<u>Przyczyny wykluczenia z analizy immunogenności:</u>	116 (13,9%)	110 (13,2%)
Niekompletne szczepienie	77 (9,3%)	62 (7,4%)
Naruszenie protokołu	58 (7,0%)	58 (6,9%)
Niekompletne pomiary ( <i>incomplete assay results</i> )	49 (5,9%)	45 (5,4%)
Przerwy między szczepieniami poza 35±7 dni	22 (2,6%)	27 (3,2%)
Otrzymanie innej żywej szczepionki w ciągu 28 dni	17 (2,0%)	9 (1,1%)
Pobranie próbek do analizy poza wyznaczonym zakresem ( <i>sample timing outside window</i> )	15 (1,8%)	14 (1,7%)
Otrzymanie szczepienia poza randomizacją	4 (0,5%)	3 (0,4%)
Otrzymanie szczepienia OPV w ciągu 60 dni	2 (0,2%)	1 (0,1%)
Otrzymanie pierwotnej serii szczepień OPV w wieku starszym niż 1 rok	–	2 (0,2%)
Brak przeprowadzenia pomiarów	–	2 (0,2%)

<sup>^</sup> w obu grupach dzieci otrzymały także OPV; nie przedstawiono danych dla dzieci, który otrzymały tylko TLAIV.

Wszystkie badania były próbami wieloośrodkowymi. Pięć uwzględnionych prób charakteryzowało się bardzo dobrą lub dobrą jakością metodologiczną wg skali Jadad. Trzy (*Bergen 2004*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*) oceniono jako umiarkowane, głównie z uwagi na brak lub szczątkowe informacje na temat szczegółów randomizacji i/lub zaślepienia, a także przepływu pacjentów. Za najgorszą pod względem metodologicznym uznano próbę *Forrest 2008*, która otrzymała 2 na 5 punktów w skali Jadad.

Analizowane badania poddano również ocenie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, według narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration*. Wyniki tej oceny podsumowano w tabeli poniżej.



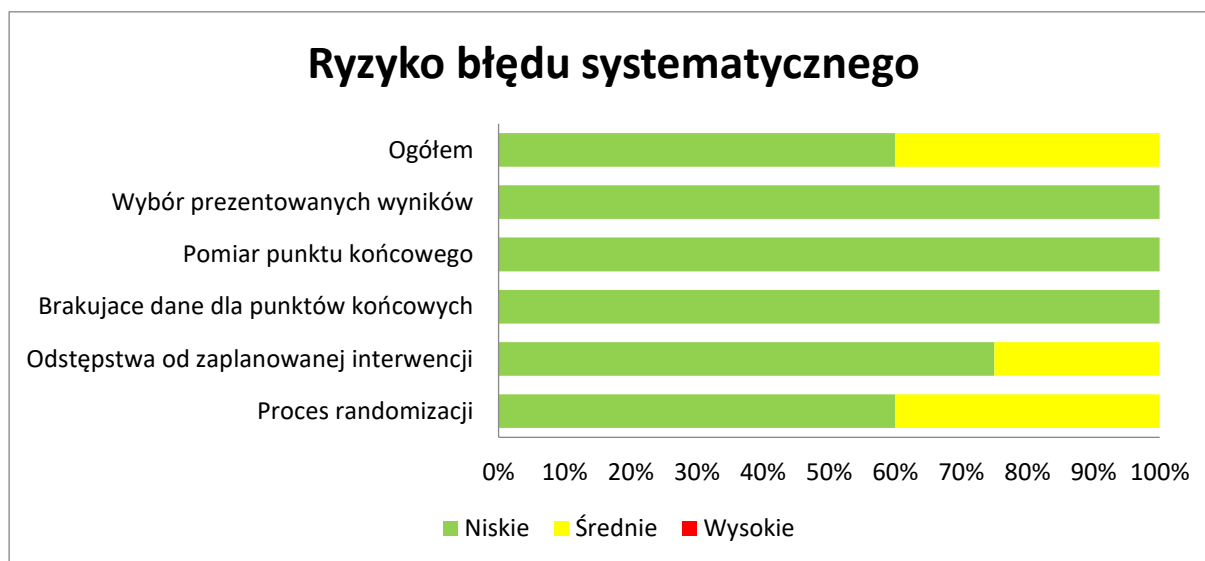
Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO, przy użyciu narzędzia ROB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b>Belshe 1998</b>						
Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Bergen 2004</b>						
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
<b>Bracco 2009</b>						
Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
<b>Breiman 2009</b>						
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Forrest 2008</b>						
Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
<b>Tam 2007</b>						
Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b>Vesikari 2006</b>						
Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Vesikari 2006a</b>						
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
<b>Zangwill 2001</b>						
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ogółem, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* oraz *Zangwill 2001* uznano za niskie, natomiast w przypadku prób *Bergen 2004*, *Bracco 2009*, *Forrest 2008* oraz *Vesikari 2006a* – na średnie. W większości przypadków, źródłem ryzyka powstania błędu systematycznego był proces randomizacji – w badaniach gdzie ryzyko powstania błędu systematycznego w tej domenie oceniono jako średnie, proces randomizacji nie został szczegółowo przedstawiony, a jedynie podano, że badanie było randomizowane. Dodatkowo, w badaniach *Bracco 2009* oraz *Forrest 2008* uznano za średnie ryzyko wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji, gdyż przynajmniej dla części punktów końcowych autorzy podali jedynie wyniki analizy per-protocol, lub nie określili jasno podejścia analitycznego. Szczegółową ocenę ROB2 analizowanych badań podsumowano tabelarycznie w załączniku do niniejszej analizy. Dodatkowo, wyniki oceny ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w analizowanych badaniach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 7. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO, przy użyciu narzędzia ROB2.



## 8.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W większości analizowanych badań w kryteriach włączenia podano, że uwzględniano dzieci w dobrym stanie zdrowia, który określano przeważnie na podstawie wywiadu medycznego, badań lekarskich i oceny klinicznej. Do większości prób włączano dzieci w wieku do 36 miesięcy (tylko w próbie *Belshe 1998* uwzględniono dzieci w wieku do 71 miesięcy, a w badaniu *Bergen 2004* do 17 lat). W czterech próbach włączano półroczne dzieci (*Bracco 2009*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008* i *Vesikari 2006*), natomiast w pięciu pozostałych dopiero w wieku 9, 12 lub 15 miesięcy (odpowiednio *Vesikari 2006a*; *Tam 2007*, *Bergen 2004* i *Zangwill 2001*; oraz *Belshe 1998*). W próbie *Vesikari 2006* podano dodatkowo, że wymagano, aby dzieci uczestniczyły w opiece dziennej przez  $\geq 12$  godzin w tygodniu, w badaniu *Vesikari 2006a*, że włączono dzieci uczęszczające do opieki dziennej w Tampere i Turku w Finlandii przez co najmniej 3 dni w ciągu tygodnia na co najmniej 4 godziny, a w próbie *Zangwill 2001* pacjentów znajdujących się pod opieką ambulatoryjną klinik pediatrycznych na terenie Południowej Kalifornii. Dodatkowo w próbie *Breiman 2009* wymagano, aby dzieci włączone do badania w pierwszym roku życia otrzymały trzy dawki OPV.

W prawie wszystkich analizowanych badaniach kryterium wykluczenia stanowiła alergia na jajka oraz choroba przewlekła, będąca wskazaniem do zastosowania szczepionki inaktywowanej (w większości badań określono ją jako poważną i dla przykładu wymieniono postępującą chorobę neurologiczną, zespół

Downa lub inne zaburzenia cytogenetyczne czy też immunosupresję). Ponadto w części badań zaznaczono, że dzieci nie mogły otrzymać m.in. aspiryny lub produktu ją zawierającego w ciągu 2 tygodni przed włączeniem lub szczepieniem (*Breiman 2009, Forrest 2008 i Vesikari 2006* – w pierwszym badaniu wykluczano też pacjentów, u których przewidywano, że może dojść do użycia takiego produktu podczas badania), szczepionki przeciw grypie przed włączeniem (jakiegokolwiek [w tym w fazie badań] dla prób *Bracco 2009, Breiman 2009, Forrest 2008 i Vesikari 2006*, gdzie dodatkowo dzieci nie mogły otrzymać szczepionki przeciw grypie z żywymi wirusami w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem; żywej szczepionki przeciw grupie w ciągu 1 miesiąca lub szczepionki inaktywowanej w ciągu 2 tygodni przed włączeniem oraz szczepionki trójwalentnej przeciw grypie na sezon 2000/2001 w badaniu *Bergen 2004*; w ciągu 2 tygodni przed włączeniem w próbie *Vesikari 2006* oraz wcześniejszej TLAIV lub inaktywowanej szczepionki w próbie *Zangwill 2001*) czy też produktów krwiopochodnych (w tym immunoglobulin) w ciągu 3 lub 6 miesięcy przed włączeniem (odpowiednio *Zangwill 2001* oraz *Forrest 2008 i Vesikari 2006*; w pierwszym dodatkowo wykluczano dzieci, u których przewidywano zastosowania takiego leczenia podczas trwania badania).

Podsumowanie kryteriów włączenia oraz wykluczenia we włączonych badaniach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Belshe 1998</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 15-71 miesięcy</li> <li>dobry stan zdrowia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła choroba, która jest wskazaniem do zastosowania szczepionki inaktywowanej</li> <li>alergia na jajka</li> </ul>
<i>Bergen 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 1-17 lat</li> <li>dobry stan zdrowia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepienie trójwalentną szczepionką przeciw grypie (szczepu przewidziane na sezon 2000/2001)</li> <li>otrzymanie żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu 1 mies. przed włączeniem lub szczepionki inaktywowanej w ciągu 2 tyg. przed włączeniem</li> <li>alergia na jajka lub astma w wywiadzie</li> <li>gorączka (&gt; 37,8°C mierzone doustnie) lub choroba układu oddechowego w ciągu 72 godz. przed włączeniem</li> <li>niedobór odporności lub przyjmowanie leków immunosupresyjnych</li> </ul>
<i>Bracco 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 6 do &lt; 36 miesięcy</li> <li>dobry stan zdrowia</li> </ul>	<p>W 1 roku badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poważna (<i>serious</i>) choroba przewlekła, immunosupresja lub obecność członka rodziny o obniżonej odporności</li> <li>otrzymanie jakiegokolwiek (w tym w fazie badań) szczepionki przeciw grypie przed włączeniem</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• alergia na jakikolwiek składnik TLAIV lub placebo</li> <li>• jakikolwiek stan medyczny, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na otrzymane wyniki</li> </ul> <p>W 2 roku badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w 1 roku badania i otrzymanie co najmniej 1 dawki szczepionki lub placebo</li> <li>• kompletna ocena skuteczności i bezpieczeństwa w ciągu 1 okresu obserwacji</li> </ul>
<i>Breiman 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 6 do &lt; 36 miesięcy</li> <li>• otrzymanie 3 dawek OPV w ciągu 1 roku życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poważna choroba przewlekła</li> <li>• stosowanie innego leku w fazie badań w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania lub podejrzenie, że jeden z nich może być stosowany podczas przebiegu badania</li> <li>• obecność członka rodziny o obniżonej odporności</li> <li>• stosowanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw grypie przed włączeniem</li> <li>• alergia na jajka w wywiadzie</li> <li>• otrzymanie produktu zawierającego aspirynę w ciągu 2 tyg. przed szczepieniem lub podejrzenie, że może być on zastosowany podczas przebiegu badania</li> <li>• jakikolwiek stan pacjenta, który mógłby zaburzyć interpretację wyników</li> </ul>
<i>Forrest 2008</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 6 do &lt; 36 miesięcy</li> <li>• dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad, badanie lekarskie i ocenę kliniczną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poważna choroba przewlekła, w tym postępująca choroba neurologiczna, zespół Downa, inne zaburzenia cytogenetyczne</li> <li>• rozpoznana lub podejrzewana choroba układu odpornościowego lub leczenie immunosupresyjne, w tym ogólnoustrojowe kortykosteroidy</li> <li>• immunosupresja lub obecność członka rodziny z obniżoną odpornością</li> <li>• otrzymanie produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem</li> <li>• otrzymanie jakiejkolwiek (w tym w fazie badań) szczepionki przeciw grypie przed włączeniem</li> <li>• udokumentowana alergia na jajka lub białko jajka lub jakiegokolwiek inne składniki TLAIV lub PBO</li> <li>• potwierdzona klinicznie choroba dróg oddechowych ze świszczącym oddechem w ciągu 2 tyg. przed włączeniem</li> <li>• otrzymanie aspiryny lub produktu zawierającego aspirynę w ciągu 2 tyg. przed włączeniem</li> <li>• otrzymanie szczepionki zawierającej żywe wirusy w ciągu 1 mies. po szczepieniu wykonanym w badaniu</li> <li>• jakikolwiek stan medyczny, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na interpretację wyników</li> </ul>
<i>Tam 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 12 do &lt; 36 miesięcy</li> <li>• dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad, badanie lekarskie i ocenę kliniczną</li> <li>• dzieci, które były szczepione w pierwszym roku badania i nie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poważna choroba przewlekła, w tym postępująca choroba neurologiczna, zespół Downa lub inne zaburzenie cytogenetyczne bądź rozpoznana lub podejrzewana choroba układu odpornościowego</li> <li>• udokumentowana alergia na jajka lub białko jajka</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	stwierdzono u nich kryteriów wykluczenia mogły być poddane re-randomizacji w drugim roku badania	
<i>Vesikari 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 6 do &lt; 36 miesięcy</li> <li>dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad i badanie lekarskie</li> <li>wymagano, aby dzieci uczestniczyły w opiece dziennej przez <math>\geq 12</math> godz./tydz.</li> <li>w drugim roku badania mogły wziąć udział dzieci, które nadal cechował dobry stan zdrowia oraz otrzymały pierwsze dawkowanie i ukończyły okres obserwacji w pierwszym roku próby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>poważna choroba przewlekła, w tym zespół Downa, inne zaburzenia cytogenetyczne bądź immunosupresja lub członek gospodarstwa domowego z immunosupresją</li> <li>stosowania immunoglobulin w okresie 6 mies. poprzedzających włączenia do badania</li> <li>otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki lub leku w fazie badań w ciągu 1 mies. poprzedzającego włączenie do badania</li> <li>leczenie przeciw grypie w ciągu 2 tyg. przed włączeniem do badania</li> <li>alergia na jajka lub białko jajka</li> <li>potwierdzona klinicznie choroba dróg oddechowych ze świszczącym oddechem w ciągu 2 tyg. przed włączeniem</li> <li>otrzymanie aspiryny w ciągu 2 tyg. przed włączeniem</li> <li>otrzymanie szczepionki zawierającej żywe wirusy w ciągu 1 mies. przed włączeniem</li> <li>wcześniejsze szczepienie przeciw grypie (dla 1 roku badania) lub szczepienie przeciw grypie poza protokołem badania (dla 2 roku próby)</li> </ul>
<i>Vesikari 2006a</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 9 do &lt; 36 miesięcy</li> <li>dobry stan zdrowia</li> <li>dzieci uczęszczające do opieki dziennej w Tampere i Turku w Finlandii, przez co najmniej 3 dni w ciągu tygodnia na co najmniej 4 godziny na dzień<sup>^</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>poważna choroba przewlekła</li> <li>immunosupresja</li> </ul>
<i>Zangwill 2001</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 12 do 36 miesięcy</li> <li>dzieci otoczone opieką ambulatoryjną klinik pediatrycznych na terenie Południowej Kalifornii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>alergia na jajka lub białko jajka</li> <li>istotne choroby przewlekłe, którą są wskazaniem do otrzymania szczepionki inaktywowanej</li> <li>niedobór odporności lub terapia immunosupresyjna</li> <li>ostra choroba przebiegająca z gorączką w ciągu 7 dni lub choroba górnych dróg oddechowych w ciągu 3 dni po szczepieniu</li> <li>wcześniejsze otrzymanie TLAIV lub inaktywowanej szczepionki przeciw grypie</li> <li>otrzymanie leku w fazie badań w ciągu 1 mies. po szczepieniu</li> <li>otrzymanie jakiegokolwiek innej żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu miesiąca lub przewidywane otrzymanie kolejnej żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu 1 mies. po zaszczepieniu w badaniu</li> <li>otrzymanie jakiegokolwiek inaktywowanej szczepionki w ciągu 2 tyg. lub przewidywane otrzymanie takiej kolejnej inaktywowanej szczepionki w ciągu 2 tyg. od otrzymania szczepienia w badaniu</li> <li>świszczący oddech lub stosowanie leków rozszerzających oskrzela w ciągu 2 tyg. przed szczepieniem</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymanie jakichkolwiek produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed szczepieniem lub przewidywane ich otrzymanie podczas trwania badania</li> <li>przewidywane otrzymanie jakichkolwiek donosowych leków w ciągu 10 pierwszych dni po zaszczepieniu</li> <li>brak telefonu w gospodarstwie domowym</li> </ul>

^ dzieci miały być częścią grupy kontaktowej, nie większej niż 4 osoby, z których co najmniej jedna otrzymała szczepionkę.

## 8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W analizowanych próbach (z wyjątkiem badania *Zangwill 2001*, w których nie podano dokładnej liczby pacjentów randomizowanych do wyodrębnionych grup) łącznie w grupie TLAIV uwzględniono 13617 pacjentów, a w grupie placebo 7934 dzieci (dane dla pierwszego sezonu grypowego, z uwzględnieniem grup TLAIV  $10^{7\pm 0,5}$  i PBOs dla próby *Forrest 2008*).

W 1 analizowanym sezonie grypowym w próbie *Vesikari 2006a* w momencie szczepienia średni wiek dzieci wynosił około 26-27 miesięcy, w badaniach *Tam 2007* i *Vesikari 2006* około 23 miesięcy, w próbie *Breiman 2009* około 22 miesięcy, a w badaniu *Bracco 2009* około 20 miesięcy. Stosunek płci był zbliżony i wynosił około 1:1. W badaniach *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Bergen 2004*, *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a* większość pacjentów była rasy białej (około 55-97%), w badaniu *Tam 2007* pochodzenia chińskiego, filipińskiego i tajskiego (około 27-36%), a w próbie *Breiman 2009* pochodzenia peruwiańskiego (ponad 21%). W dwóch próbach (*Belshe 1998* i *Vesikari 2006*) przedstawiono również charakterystyki pacjentów z kolejnego analizowanego sezonu grypowego – były one podobne, do tych obserwowanych w pierwszym sezonie (z wyjątkiem wieku).

W próbach *Breiman 2009*, *Belshe 1998* i *Zangwill 2001* podano, że nie stwierdzono różnic między analizowanymi grupami w przedstawionych charakterystykach wyjściowych.

Szczegółowe dane na temat wyjściowych charakterystyk z badań zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badań oceniających porównanie TLAIV vs PBO.

Badanie	Podgrupa (N)	Średni wiek (SD) [miesiące]	Płeć męska, n (%)	Średni wiek w momencie szczepienia (SD; mediana [zakres]) [mies.]	Pochodzenie etniczne	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Inna rasa, n (%)
<b>1 sezon</b>								
<i>Belshe 1998</i>	TLAIV (1070)	43,0 (16,6)	499 (47%)	bd.	bd.	906 (85%)	93 (9%)	23 (2%) <sup>@@@</sup>
	PBOe (532)	41,5 (16,5)	260 (49%)	bd.	bd.	449 (84%)	52 (10%)	10 (2%) <sup>@@@</sup>
<b>2 sezon</b>								
<i>Bergin 2004</i>	TLAIV (6473)	bd. <sup>#</sup>	3172 (49%)*	bd.	bd.	5329* (55%)	bd. <sup>##</sup>	872* (9%) <sup>###</sup>
	PBOe (3216)	bd. <sup>#</sup>	1608 (50%)*	bd.	bd.			
<i>Bracco 2009</i>	TLAIV1d (1067)	bd.	540 (50,6%)	20,1 (8,6; bd.)	bd.	615 (58,6%)	231 (21,6%)	216 (20,3%) <sup>@</sup>
	TLAIV2d (1064)	bd.	552 (51,9%)	20,4 (8,5; bd.)	bd.	624 (58,6%)	215 (20,2%)	219 (20,6%) <sup>@</sup>
	PBOs (526) <sup>1</sup>	bd.	274 (52,1%)	20,1 (8,3; bd.)	bd.	296 (56,3%)	129 (24,5%)	99 (18,8%) <sup>@</sup>
	PBOe (543) <sup>1</sup>	bd.	277 (51,0%)	20,6 (8,6; bd.)	bd.	315 (58,0%)	117 (21,5%)	110 (20,3%) <sup>@</sup>
<i>Breiman 2009***</i>	TLAIV** (716)	6-<12 mies.: 88 (12,3%*) 12-<18 mies.: 156 (21,8%*) 18-<24 mies.: 155 (21,6%*) 24-<30 mies.: 182 (25,4%*) 30-<36 mies.: 135 (18,9%*)	349 (48,7%)	21,9 (7,9)	europiejskie (biali): 0 (0,0%) subkontynent indyjski: 49 (6,8%) bangladeskie: 95 (13,3%) chińskie: 46 (6,4%) filipińskie: 148 (20,7%) tajskie: 86 (12,0%) malajskie: 0 (0%) chilijskie: 85 (11,9%) kolumbijskie: 47 (6,6%) peruwiańskie: 153 (21,4%)	bd.	bd.	bd.



Badanie	Podgrupa (N)	Średni wiek (SD) [miesiące]	Płeć męska, n (%)	Średni wiek w momencie szczepienia (SD; mediana [zakres]) [mies.]	Pochodzenie etniczne	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Inna rasa, n (%)
					inne: 7 (1,0%) europejskie (biali): 0 (0,0%) subkontynent indyjski: 53 (7,3%) bangladeskie: 91 (12,5%) chińskie: 46 (6,3%) filipińskie: 146 (20,1%) tajskie: 91 (12,5%) malajskie: 1 (0,1%) chilijskie: 91 (12,5%) kolumbijskie: 47 (6,5%) peruwiańskie: 153 (21,1%) inne: 7 (1,0%)			
	PBOs** (726)	6-<12 mies.: 87 (12,0%*) 12-<18 mies.: 186 (25,6%*) 18-<24 mies.: 153 (21,1%*) 24-<30 mies.: 174 (24,0%*) 30-<36 mies.: 126 (17,4%*)	381 (52,5%)	21,4 (7,7)		bd.	bd.	bd.
Forrest 2008	TLAIV w różnych dawkach@@ PBOs@@	21 (zakres: 6,0-35,9)	bd.	bd.	Filipiny: 1194 dzieci Tajlandia: 978 dzieci	bd.	bd.	bd.
					subkontynent indyjski: 112 (6,8%) chińskie: 602 (36,4%) filipińskie: 433 (26,2%) tajskie: 492 (29,8%) malajskie: 1 (0,1%) europejskie: 1 (0,1%) inne: 12 (0,7%)			
Tam 2007	TLAIV (1653)	12-18 mies.: 469 (28,4%) 18-<24 mies.: 402 (24,3%) 24-<30 mies.: 357 (21,6%) 30-<36 mies.: 425 (25,7%)	880 (53,2%)	23,6 (7,4; 23,3 [12,0-35,9])		bd.	bd.	bd.
	PBOs (1111)	12-18 mies.: 343 (30,9%) 18-<24 mies.: 233 (21,0%) 24-<30 mies.: 266 (23,9%) 30-<36 mies.: 269 (24,2%)	588 (52,9%)	23,4 (7,3; 23,4 [12,0-35,9])	subkontynent indyjski: 83 (7,5%) chińskie: 396 (35,6%) filipińskie: 300 (27,0%) tajskie: 321 (28,9%)	bd.	bd.	bd.

Badanie	Podgrupa (N)	Średni wiek (SD) [miesiące]	Płeć męska, n (%)	Średni wiek w momencie szczepienia (SD; mediana [zakres]) [mies.]	Pochodzenie etniczne	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Inna rasa, n (%)
					malajskie: 1 (0,1%) europejskie: 1 (0,1%) inne: 9 (0,8%)			
<b>1 sezon</b>								
Vesikari 2006 <sup>^</sup>	TLAIV (951)	6-<12 mies.: 110 (11,6%) 12-23 mies.: 351 (36,9%) ≥ 24 mies.: 490 (52,5%)	496 (52,2%)	23,3 (8,0; 24,2 [6,0-35,9])	bd.	918 (96,5%)	8 (0,8%)	25 (2,6%)
	PBOs (665)	6-<12 mies.: 64 (9,6%) 12-23 mies.: 247 (37,1%) ≥ 24 mies.: 354 (53,2%)	337 (50,7%)	23,5 (7,8; 24,7 [6,0-35,9])	bd.	644 (96,8%)	4 (0,6%)	17 (2,6%)
	<b>2 sezon</b>							
Vesikari 2006 <sup>a</sup>	TLAIV (640)	bd.	341 (53,3%)	23,5 (7,9; 24,6 [6,0-35,9])	bd.	623 (97,3%)	7 (1,1%)	10 (1,6%)
	PBOs (450)	bd.	219 (48,7%)	23,7 (7,8; 25,1 [6,0-35,9])	bd.	440 (97,8%)	2 (0,4%)	8 (1,8%)
Vesikari 2006 <sup>a</sup>	TLAIV (98)	bd.	44 (45%)	27,0 (6,7; 28,6 [10,0-35,8])	bd.	95 (97%)	2 (2%)	0 (0%)###
	PBOe (99)	bd.	44 (44%)	25,8 (6,7; 27,1 [9,2-36,0])	bd.	96 (97%)	1 (1%)	0 (0%)###
Zangwill 2001	Ogółem (474****)	bd.	251* (53%)	bd.	bd.	228* (48%)	57* (12%)	166* (35%)####

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
1 w drugim roku badania pacjenci z obu grup otrzymywali PBOs;

\*\* w obu grupach dodatkowo pacjenci otrzymywali doustnie OPV;  
\*\*\* populacja oceny immunogenności;

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

\*\*\*\* liczba dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia;  
 # w grupie TLAIV w wieku 1-8 lat było 3769 dzieci, a w grupie PBOe 1868;  
 ## Afro-amerykanie stanowili 6% włączonych dzieci, z kolei rasa azjatycka i rasa hiszpańska występowała z częstością odpowiedni 10% i 20%;  
 ### liczba i odsetek dzieci rasy azjatyckiej w grupie TLAIV i PBOe wyniósł odpowiednio 1 (1%) i 0 (0%);  
 #### latynoska;  
 @ odpowiednio dla grup 1 dawka TLAIV, 2 dawki TLAIV, PBOs oraz PBOe liczby i odsetki dzieci rasy hiszpańskiej oraz azjatyckiej wyniosły: 4 (0,4%), 2 (0,2%), 1 (0,2%) i 0 (0%) oraz 1 (0,1%), 4 (0,4%), 1 (0,2%) i 1 (0,2%);

@@ łącznie 2172 dzieci; n = 525 dla TLAIV 10<sup>7±0,5</sup> i n = 516 dla grupy PBOs;  
 @@@ odpowiednio dla grup TLAIV i PBOe liczby i odsetki dzieci rasy hiszpańskiej oraz azjatyckiej wyniosły: 38 (4%) i 10 (1%) oraz 17 (3%) i 4 (1%);  
 ^ dane dla populacji PP analizy skuteczności;  
 ^^ odpowiednio dla grup TLAIV i PBOe liczby i odsetki dzieci rasy hiszpańskiej oraz azjatyckiej wyniosły: 29 (3%) i 7 (0,7%) oraz 12 (3%) i 1 (0,2%);  
 ^^^ odpowiednio dla grup TLAIV i PBOe liczby i odsetki dzieci rasy;  
 PBOs – placebo w postaci soli fizjologicznej, PBOe – placebo w postaci substancji pomocniczych szczepionki.

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

W analizowanych próbach porównywano żywą, atenuowaną trójwalentną szczepionkę donosową przeciw grypie z placebo, także podawaną donosowo. W próbach *Belshe 1998*, *Bergen 2004*, *Vesikari 2006* i *Zangwill 2001* pojedyncza dawka szczepienia wynosiła 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza), natomiast w badaniach *Bracco 2009*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza). Dawki były przygotowane tak, by zawierały  $10^7$  (*Belshe 1998* [2 analizowany sezon grupowy], *Bergen 2004*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*) lub  $10^{7\pm 0,5}$  (*Bracco 2009* i *Breiman 2009*) lub  $10^{7\pm 0,5}$ ,  $10^{6\pm 0,5}$  i  $10^{5\pm 0,5}$  (*Forrest 2008*) lub  $10^{6,7}$  (*Belshe 1998* [1 analizowany sezon grupowy]) jednostek danego szczepu wirusa. W badaniach stosowano placebo w postaci soli fizjologicznej (PBOs; *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006*) albo w postaci substancji pomocniczych (PBOe; *Belshe 1998*, *Bergen 2004*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*), które zawierała szczepionka. W próbie *Bracco 2009* stosowano obie postaci w pierwszym sezonie grypowym i PBOs w drugim.

W pięciu włączonych badaniach analizę przeprowadzono podczas jednego sezonu grypowego (*Bergen 2004*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*). Z kolei w czterech pozostałych podczas dwóch następujących po sobie sezonach, z tym, że w próbie *Tam 2007* pacjenci, by otrzymać szczepionkę podczas 2 sezonu byli poddawani ponownej randomizacji (re-randomizacja) – natomiast w *Belshe 1998*, *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* otrzymali szczepienie lub placebo, zgodnie z przypisaniem ich do grup w sezonie pierwszym. We wszystkich próbach w drugim sezonie grypowym pacjenci otrzymali jedną dawkę szczepienia, co było zgodne z charakterystyką analizowanego produktu leczniczego.

W badaniach *Bergen 2004*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* oraz *Zangwill 2001* pacjentom podawano dwie dawki szczepienia (w większości w odstępie 28-42 dni). W próbach *Bergen 2004*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Vesikari 2006* i *Zangwill 2001* (gdzie włączano dzieci, które nie mogły otrzymać jakiegokolwiek szczepionki przeciw grupie lub żywej szczepionki przeciw grupie w ciągu 1 miesiąca bądź szczepionki inaktywowanej w ciągu 2 tygodni przed włączeniem oraz szczepionki trójwalentnej przeciw grypie na sezon 2000/2001 czy wcześniejszej TLAIV lub inaktywowanej szczepionki) było to dawkowanie zgodne z charakterystyką analizowanego produktu leczniczego, gdyż dzieci, które wcześniej nie otrzymały szczepionki przeciw grypie, powinny otrzymać drugą dawkę szczepionki (w odstępie co najmniej 4 tygodni). Z kolei w badaniu *Belshe 1998* wyróżniono dwie kohorty badania w ramach grupy TLAIV, w których podawano albo jedną albo dwie dawki szczepienia i było to uzależnione od praktyki

ośrodka, który uczestniczył w badaniu. Natomiast w próbie *Bracco 2009* wyodrębniono w procesie randomizacji dwie grupy TLAIV, gdzie dzieci otrzymywały jedną lub dwie dawki. Jeszcze inaczej miało to miejsce w badaniu *Vesikari 2006a*, gdzie 42 dni po otrzymaniu pierwszej dawki szczepienia dzieci mogły otrzymać drugą dawkę (już bez zaślepienia).

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowo dane na temat szczepień przeprowadzonych w analizowanych badaniach.

Tabela 77. Opis interwencji stosowanych w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.

Badanie	TLAIV	PBO
<i>Belshe 1998</i>	<p>1 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skład (<i>Aviron</i>), rekomendowany przez FDA na sezon 1996/1997: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/Texas/36/91-like (H1N1)</li> <li>A/Wuhan/359/95-like (H3N2)</li> <li>B/Harbin/7/94</li> </ul> </li> <li>każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała <math>10^{6,7}</math> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>podawano donosowo 1 lub 2 dawki (kohorty badania); 2 dawka była podawana około 60 dni po 1 (<math>\pm 14</math> dni)</li> </ul> <p>2 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skład (<i>Aviron</i>), rekomendowany przez FDA na sezon 1997/1998: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/Shenzhen/227/95 (H1N1)</li> <li>A/Wuhan/359/95-like (H3N2)</li> <li>B/Harbin/7/94</li> </ul> </li> <li>dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała <math>10^{7,0}</math> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub PBO, zgodnie z wyjściowym przypisaniem do grup</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>płyn omocznioowy jajka, zawierający sacharozę, fosforany i glutaminian, który był pod względem wyglądu i zapachu nierozróżnialny ze szczepionką</li> </ul>
<i>Bergen 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skład (<i>MedImmune Vaccines</i>), rekomendowany przez FDA na sezon 1999/2000: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/Beijing/262/95 (H1N1)</li> <li>A/Sydney/05/97 (H3N2)</li> <li>B/Yamanashi/166/98</li> </ul> </li> <li>każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała <math>10^7</math> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>podawano donosowo 2 dawki^ szczepionki w odstępie 28-42 dni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci płynu omocznioowego, zawierającego bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy</li> </ul>
<i>Bracco 2009</i>	<p>1 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szczepionka <i>Wyeth Vaccines</i>, skład rekomendowany przez WHO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo</li> </ul>

Badanie	TLAIV	PBO
	<ul style="list-style-type: none"> <li>każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała <math>10^{7\pm 0,5}</math> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>podawano donosowo 1 lub 2 dawki (dwie wyodrębnione grupy badania)</li> </ul> <p>2 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szczepionka <i>Wyeth Vaccines</i>, skład rekomendowany przez WHO</li> <li>dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała <math>10^{7\pm 0,5}</math> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>podawano donosowo 1 dawkę, zgodnie z pierwszą dawką otrzymaną podczas pierwszego sezonu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci pomocniczych składników szczepionki (bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy, arginina, hydrolizowana kwasem żelatyna świrńska i płyn omocznioowy)</li> </ul>
<i>Breiman 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skład (<i>MedImmune</i> i <i>Wyeth</i>), rekomendowany przez WHO na sezon 2002 na półkuli południowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/New Caledonia/20/99 (H1N1)</li> <li>A/Panama/2007/99 (H3N2)</li> <li>B/Victoria/504/2000</li> </ul> </li> <li>każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała <math>10^{7\pm 0,5}</math> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie <math>35 \pm 7</math> dni (pierwszą dawkę dzieci otrzymały między styczniem a lutym 2002 r.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (wyglądem i sposobem podawania identyczne ze szczepionką)</li> </ul>
<i>Forrest 2008</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skład (<i>MedImmune</i>), reprezentatywny dla rekomendacji WHO na sezon 2001/2002: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/New Caledonia/20/99 (H1N1)</li> <li>A/H3N2/Panama/2007/99 (H3N2)</li> <li>B/Victoria/504/2000</li> </ul> </li> <li>każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała <math>10^{7\pm 0,5}</math>, <math>10^{6\pm 0,5}</math> lub <math>10^{5\pm 0,5}</math> (3 dawki) jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie <math>35 \pm 7</math> dni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo</li> </ul>
<i>Tam 2007</i>	<p>1 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skład (<i>MedImmune</i>)<sup>^^</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/New Caledonia/20/99 (H1N1)</li> <li>A/Sydney/05/97 (H3N2)</li> <li>B/Yamanashi/166/98</li> </ul> </li> <li>każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała <math>10^7</math> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie <math>\geq 28</math> dni</li> </ul> <p>2 sezon (re-randomizacja):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skład (<i>MedImmune</i>)<sup>^^</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/New Caledonia/20/99 (H1N1)</li> <li>A/Panama/2007/99 (H3N2)</li> <li>B/Yamanashi/166/98</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci sterylnego roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (<i>Wyeth Vaccines Research</i>)</li> </ul>

Badanie	TLAIV	PBO
	<ul style="list-style-type: none"> <li>każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10<sup>7</sup> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub placebo</li> </ul>	
Vesikari 2006	<p>1 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skład (<i>Wyeth Vaccines Research</i>), reprezentatywny dla rekomendacji WHO na sezon 2000/2001 na półkuli północnej<sup>^^^</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/New Caledonia/20/99 (H1N1)</li> <li>A/Sydney/05/97 (H3N2)</li> <li>B/Yamanashi/166/98</li> </ul> </li> <li>każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10<sup>7</sup> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 35 ± 7 dni (pierwsza w 0 dniu badania, po wyrażeniu zgody przez opiekunów dzieci) – dawki podano przed 29 grudnia 2000 r.</li> </ul> <p>2 sezon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skład (<i>Wyeth Vaccines Research</i>), reprezentatywny dla rekomendacji WHO na sezon 2001/2002 na półkuli północnej: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/New Caledonia/20/99 (H1N1)</li> <li>A/Panama/2007/99 (H3N2)</li> <li>B/Victoria/504/2000</li> </ul> </li> <li>dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10<sup>7</sup> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub PBO, zgodnie z wyjściowym przypisaniem do grup</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w obu sezonach badania w postaci sterylnego roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (<i>Wyeth Vaccines Research</i>)- szczepionka i placebo dostarczane były w identycznych zapakowanych podajnikach</li> </ul>
Vesikari 2006a	<ul style="list-style-type: none"> <li>skład (<i>MedImmune Vaccines</i>), rekomendowany przez <i>U.S. Public Health Service</i> na sezon 1998/1999: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/Beijing/262/95 (H1N1)</li> <li>A/Sydney/05/97 (H3N2)</li> <li>B/Harbin/7/98</li> </ul> </li> <li>każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10<sup>7</sup> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>podawano donosowo 1 dawkę, a 42 dni po jej otrzymaniu dzieci mogły otrzymać drugą dawkę (już bez zaślepienia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci płynu omoczniowego, zebranego z nieskażonych jaj, stabilizowanego za pomocą buforu sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowego</li> </ul>
Zangwill 2001	<p>Grupy 1-3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skład, rekomendowany przez FDA na sezon 1997/1998: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/Shenzhen/227/95 (H1N1)</li> <li>A/Wuhan/359/95 (H3N2)</li> <li>B/Harbin/7/94</li> </ul> </li> <li>każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10<sup>7</sup> jednostek danego szczepu wirusa <ul style="list-style-type: none"> <li>podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie około 60 dni</li> </ul> </li> </ul> <p>Grupa 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A/Texas/36/91-like (H1N1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci płynu omoczniowego, zawierającego bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy</li> </ul>

Badanie	TLAIV	PBO
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A/Wuhan/359/95 (H3N2)</li> <li>○ B/Harbin/7/94</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10<sup>6,7</sup> jednostek danego szczepu wirusa</li> <li>• podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie około 60 dni</li> </ul>	

<sup>^</sup> u dzieci w wieku < 9 lat, a więc tych, stanowiących populację opisaną w ocenie bezpieczeństwa;

<sup>^^</sup> w badaniu planowano, aby szczepy zawarte w szczepionce były antygenowo reprezentatywne dla rekomendacji WHO dla półkuli północnej na dany sezon, jednakże z powodu technicznych problemów przemysłowych w sezonie 1 zamiast szczepu A/Panama/2007/99 zastosowano A/Sydney/05/97, a w sezonie 2 z powodu opóźnień w produkcji zamiast szczepu A/Victoria/504/2000 zastosowano B/Yamanashi/166/98;

<sup>^^^</sup> z powodu problemów w produkcji rekomendowany szczep A/Panama/2007/99 został zastąpiony A/Sydney/05/97, który był rekomendowany na sezon 1999/2000.

## 8.4 Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV względem placebo odnaleziono w badaniach *Belshe 1998*, *Bracco 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*. Punkty końcowe uwzględnione z oceny skuteczności ze wspomnianych badań to ocena zmniejszenia ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie (laboratoryjnie), ocena zmniejszenia ryzyka występowania poszczególnych rodzajów ostrego zapalenia ucha środkowego oraz ocena efektywności szczepienia w postaci analizy socjalno-ekonomicznych punktów końcowych, jak na przykład liczby dzieci z  $\geq 1$  receptą na antybiotyki czy też liczby dni wolnych od pracy u opiekunów włączonych do badania dzieci z powodu ich choroby.

### 8.4.1 Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie

Informacje na temat skuteczności szczepionki (VE, z ang. *vaccine efficacy*), rozpatrywanej jako zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, przedstawiono w badaniach *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*.

Ponieważ w większości publikacji albo jako główne wyniki prezentowano populację PP (*Bracco 2009*, *Forrest 2008* i *Vesikari 2006*) albo w definicji opisywanego punktu końcowego zdefiniowano, że analizy będą przeprowadzane w takiej populacji (*Tam 2007*), główną metaanalizę danych wykonano dla badań, w których były dostępne informacje o VE w populacji PP, natomiast jako analizę wrażliwości wykonano metaanalizę informacji z wszystkich prób, po pierwsze z populacji ITT, a gdzie takie dane nie były dostępne, wykorzystano informacje dla populacji PP. Ponieważ niniejsza analiza była jedynie uzupełniająca dla szczepionki QLAIV (której skład w dużej mierze pokrywa się z TLAIV [odpowiednio produkty



Fluencz Tetra i Fluencz], a ich proces wytwarzania jest identyczny), a w zapisach charakterystyki tego produktu leczniczego (*ChPL Fluencz Tetra 2020*) przedstawiono tylko ogólną skuteczność szczepionki TLAIV vs PBO, bez wyróżniania poszczególnych szczepów, podobne założenie przyjęto także w tym rozdziale, biorąc pod uwagę jedynie podział na szczepy dopasowane lub bez względu na ich dopasowanie.

Szczegółowe dane zebrano w poniższej tabeli – wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 78. Liczba i odsetek pacjentów z przypadkiem grypy potwierdzonej wirusologicznie, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009, Belshe 1998, Forrest 2008, Tam 2007 i Vesikari 2006*.

Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)†	VE (95% CI)	
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane</b>							
<i>Bracco 2009</i>	(PP)**	bd. <sup>^</sup>	bd.	bd. <sup>^</sup>	bd.	<b>0,265 (0,19; 0,364)</b>	<b>73,5% (63,6%; 81,0%)</b>
	24-35 mies., 2 dawki szczepienia#	344	bd.	332	bd.	<b>0,182 (0,092; 0,332)</b>	<b>81,8% (66,8%; 90,8%)</b>
<i>Belshe 1998</i>	(ITT) <sup>^^</sup>	1070	14 <sup>^^^</sup> (1,3%*)	532	94 (17,7%*)	<b>0,07 (0,04; 0,13)</b>	<b>93% (87%; 96%)<sup>^^^</sup></b>
	24-71 mies., 2 dawki szczepienia, pp#	713	bd.	335	bd.	<b>0,054 (0,025; 0,114)</b>	<b>94,6% (88,6%; 97,5%)</b>
<i>Forrest 2008</i> <sup>***</sup>		bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,378 (0,248; 0,564)</b>	<b>62,2% (43,6%; 75,2%)<sup>++</sup></b>
<i>Tam 2007</i> <sup>##</sup>	ITT	1900	70 (3,7%)	1274	157 (12,3%)	<b>0,299 (0,222; 0,399)</b>	<b>70,1% (60,1%; 77,8%)</b>
	PP	1653	56 (3,4%)	1111	139 (12,5%)	<b>0,271 (0,195; 0,372)</b>	<b>72,9% (62,8%; 80,5%)</b>
	PP (24-35 mies.) <sup>###</sup>	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,308 (0,196; 0,473)</b>	<b>69,2% (52,7%; 80,4%)</b>
<i>Vesikari 2006</i>	ITT	1059	19 (1,8%)	725	79 (10,9%)	<b>0,165 (0,094; 0,274)</b>	<b>83,5% (72,6%; 90,6%)</b>
	PP	951	15 (1,6%)	665	72 (10,8%)	<b>0,146 (0,078; 0,257)</b>	<b>85,4% (74,3%; 92,2%)</b>
	≥24 mies.	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,164 (0,074; 0,331)</b>	<b>83,6% (66,9%; 92,6%)</b>
<b>Sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie</b>							
<i>Bracco 2009</i> (PP)**		bd. <sup>^</sup>	bd.	bd. <sup>^</sup>	bd.	<b>0,28 (0,202; 0,381)</b>	<b>72,0% (61,9%; 79,8%)</b>
<i>Belshe 1998</i> (ITT) <sup>^^</sup>		1070	14 <sup>^^^</sup> (1,3%*)	532	94 (17,7%*)	<b>0,07 (0,04; 0,13)</b>	<b>93% (87%; 96%)<sup>^^^</sup></b>
<i>Forrest 2008</i> <sup>***</sup>		bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,514 (0,367; 0,712)</b>	<b>48,6% (28,8%; 63,3%)</b>
<i>Tam 2007</i> <sup>##</sup>	ITT	1900	98 (5,2%)	1274	204 (16,0%)	<b>0,322 (0,251; 0,412)</b>	<b>67,8% (58,8%; 74,9%)</b>
	PP	1653	81 (4,9%)	1111	182 (16,4%)	<b>0,299 (0,227; 0,391)</b>	<b>70,1% (60,9%; 77,3%)</b>
	ITT	1059	23 (2,2%)	725	97 (13,4%)	<b>0,162 (0,08; 0,258)</b>	<b>83,8% (74,2%; 90,2%)</b>

Badanie		TLAIV		PBO		RR (95% CI) <sup>†</sup>	VE (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Vesikari 2006</i>	PP	951	18 (1,9%)	665	89 (13,4%)	<b>0,141 (0,08; 0,237)</b>	<b>85,9% (76,3%; 92,0%)</b>
<b>Sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane</b>							
<i>Bracco 2009 (PP)</i>	2 dawki w 1 sezonie	bd. <sup>^</sup>	bd.	bd. <sup>^</sup>	bd.	<b>0,264 (0,088; 0,667)</b>	<b>73,6% (33,3%; 91,2%)</b>
	24-48 mies., 2 dawki w 1 sezonie <sup>@</sup>	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,446 (0,141; 1,236)</b>	<b>55,4% (-23,6%; 85,9%)</b>
	1 dawka w 1 sezonie	bd. <sup>^</sup>	bd.	bd. <sup>^</sup>	bd.	<b>0,348 (0,172; 0,688)</b>	<b>65,2% (31,2%; 82,8%)</b>
	24-48 mies., 1 dawka w 1 sezonie <sup>@</sup>	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,359 (0,143; 0,869)</b>	<b>64,1% (13,1%; 85,7%)</b>
<i>Belshe 1998</i>	ITT <sup>‡</sup>	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0 (0; 0,369)</b>	<b>100% (63,1%; 100%)</b>
<i>Tam 2007</i>	PP+++	771	12 (1,6%*)	494	49 (9,9%*)	<b>0,157 (0,076; 0,299)</b>	<b>84,3% (70,1%; 92,4%)</b>
	24-47 mies., pp <sup>@@</sup>	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,401 (0,226; 0,689)</b>	<b>59,9% (31,1%; 77,4%)</b>
<i>Vesikari 2006</i>	ITT	658	22 (3,3%)	461	140 (30,4%)	<b>0,11 (0,067; 0,173)</b>	<b>89,0% (82,7%; 93,3%)</b>
	PP	640	21 (3,3%)	450	131 (29,1%)	<b>0,113 (0,068; 0,18)</b>	<b>88,7% (82,0%; 93,2%)</b>
<b>Sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie</b>							
<i>Bracco 2009 (PP)</i>	2 dawki w 1 sezonie	bd. <sup>^</sup>	bd.	bd. <sup>^</sup>	bd.	<b>0,534 (0,328; 0,851)</b>	<b>46,6% (14,9%; 67,2%)</b>
	1 dawka w 1 sezonie	bd. <sup>^</sup>	bd.	bd. <sup>^</sup>	bd.	<b>0,536 (0,365; 0,789)</b>	<b>46,4% (21,1%; 63,5%)</b>
<i>Belshe 1998</i>	ITT <sup>‡‡</sup>	917	15 (15,5%*)	441	56 (12,7%*)	<b>0,13 (0,07; 0,22)</b>	<b>87% (78%; 93%)</b>
	26-85 mies., 2 dawki w 1 sezonie, PP <sup>@</sup>	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,133 (0,075; 0,235)</b>	<b>86,7% (76,5%; 92,5%)</b>
	26-85 mies., 1 dawka w 1 sezonie, PP <sup>@</sup>	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0 (0; 0,451)</b>	<b>100% (54,9%; 100,0%)</b>
	2-7 lat, bez względu na dawkę w 1 sezonie, pp <sup>###</sup>	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,129 (0,074; 0,223)</b>	<b>87,1% (77,7%; 92,6%)</b>
<i>Tam 2007 (PP)+++</i>		771	33 (4,3%*)	494	59 (11,9%*)	<b>0,358 (0,227; 0,558)</b>	<b>64,2% (44,2%; 77,3%)</b>
<i>Vesikari 2006</i>	ITT	658	31 (4,7%)	461	148 (32,1%)	<b>0,147 (0,096; 0,217)</b>	<b>85,3% (78,3%; 90,4%)</b>
	PP	640	28 (4,4%)	450	139 (30,9%)	<b>0,142 (0,091; 0,214)</b>	<b>85,8% (78,6%; 90,9%)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

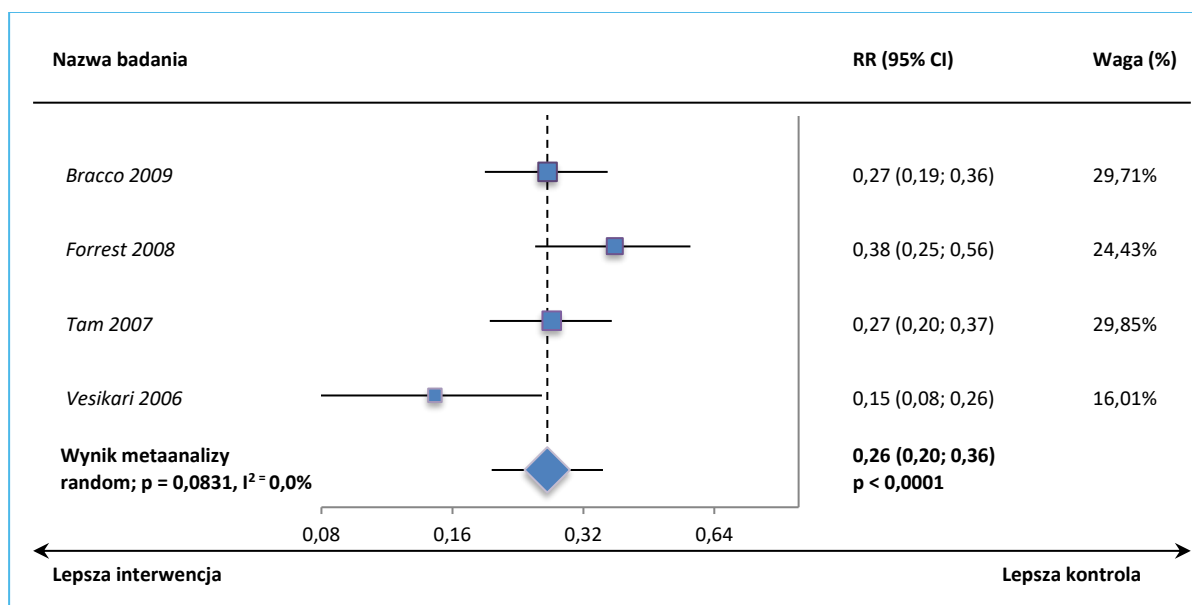
- \*\* przedstawiono dane jedynie dla dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV, co było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego przewidującego u dzieci wcześniej nieleczonych drugą dawkę szczepienia w odstępie co najmniej 4 tygodni – w badaniu uwzględniono dzieci, które nie mogły otrzymać jakiegokolwiek [w tym w fazie badań], szczepionki przeciw grypie przed włączeniem; w grupie pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę szczepienia w sezonie 1 skuteczność dla wszystkich szczepów dopasowanych 57,7% (95% CI: 44,7%; 67,9%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 56,3% (95% CI: 43,1%; 66,7%);
- \*\*\* dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2020*); prawdopodobnie w populacji PP, gdyż wyjściowo włączono do próby 2172 dzieci, a wyniki dla 2107 pacjentów (zgodnie z opracowaniem wtórnym *Bandell 2015*);
- @ dane z publikacji *Block 2009*;
- @@ dane dla 2 sezonu, w którym nastąpiła re-randomizacja (nie uwzględniono jej w metaanalizach, gdyż nie wiadomo dla których z możliwych grup po ponownej randomizacji podano wyniki);
- ‡ dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2020*) – uwzględniono je zamiast danych dla "any" z publikacji *Belshe 2000*, gdyż w 2 sezonie szczep epidemiczny grypy poddany także ocenie A/Sydney nie był nie była zawarty w szczepionce, a jedynie podobny do zawartych szczepów i najprawdopodobniej dlatego wartość podana w publikacji w przypadku "any" wyniosła 87%, a nie jak w ChPL 100% dla oceny szczepów dopasowanych;
- ‡‡ dane z publikacji *Belshe 2000*;
- † obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;
- †† w publikacji *Forrest 2008* z wykresu odczytano dane na temat częstości przypadków grypy, która wyniosła odpowiednio 6,2% vs 17,5%, a obliczony przez autorów raportu RR = 0,36 (95% CI: 0,25; 0,53), p < 0,0001, VE = 64% (95% CI: 47%; 75%); z racji tego, że dane te jednak odczytano z wykresu, w przeprowadzonych analizach skorzystano z danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2020*);
- ††† w badaniu *Tam 2007* podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie nie otrzymały szczepionki w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła dla wszystkich szczepów dopasowanych 56,2% (95% CI: 30,5%; 72,7%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 44,8% (95% CI: 18,2%; 62,9%); ponadto odnaleziono również informację o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia w 1 sezonie i jedną w drugim sezonie w porównaniu z dziećmi, które otrzymały dwie dawki w 1 sezonie i żadnej w drugim, która wyniosła dla wszystkich szczepów dopasowanych 64,2% (95% CI: 28,9%; 83,2%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 35,0% (95% CI: -2,9%; 59,5%);
- # w publikacji *Block 2009* odnaleziono dane dla tych badań, które prezentowały wyniki dla pierwszego sezonu w populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące, którzy otrzymali 2 dawki szczepienia;
- ## w badaniu *Tam 2007* podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które w 1 sezonie nie otrzymały leczenia, a w 2 sezonie otrzymały 1 dawkę w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła dla wszystkich szczepów dopasowanych 59,9% (95% CI: 31,3%; 77,4%), a dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie 56,7% (95% CI: 30,3%; 73,8%);
- ### dane z publikacji *Belshe 2008*;
- ^ populacja PP w 2 sezonie grypowym obejmowała 1364 pacjentów (42,6% z 3200 włączonych dzieci);
- ^^ skuteczność szczepionki między pacjentami w kohorcie z jedną dawką szczepienia w 1 sezonie, a z kohortą z dwiema dawkami była porównywalna, odpowiednio 89% (95% CI: 65%; 96%) vs 94% (95% CI: 88%; 97%);
- ^^^ dane z publikacji *Belshe 2000*, liczba ta jest o jednego chorego mniejsza niż w publikacji *Belshe 1998* – wykazano, że przypadek grypy nie był odpowiednio potwierdzony.

## Sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane

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

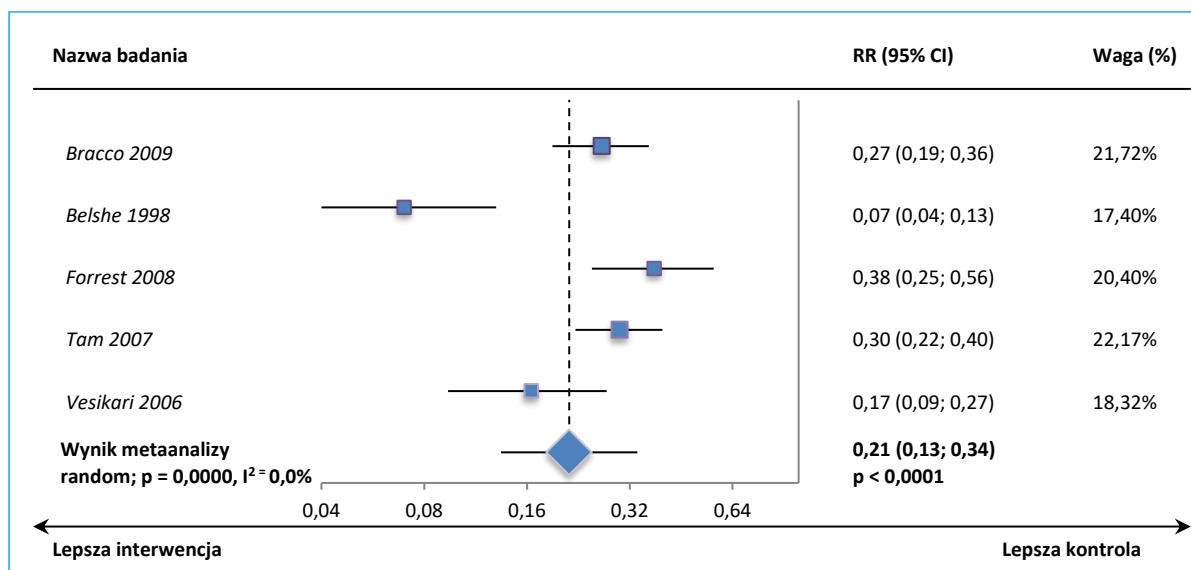
odstąpiono od przedstawiania osobno tej metaanalizy. Dodatkowo przeprowadzono metaanalizę danych tylko z badań, dla których odnaleziono dane w populacji dzieci w wieku  $\geq 24$  miesiące (dla populacji PP; *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*) – skuteczność była wtedy nieco wyższa, niż w przypadku wcześniejszych metaanaliz, VE = 84% (95% CI: 68%; 92%). Wyniki przeprowadzonych metaanaliz zaprezentowano na poniższych wykresach.

Wykres 8. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).

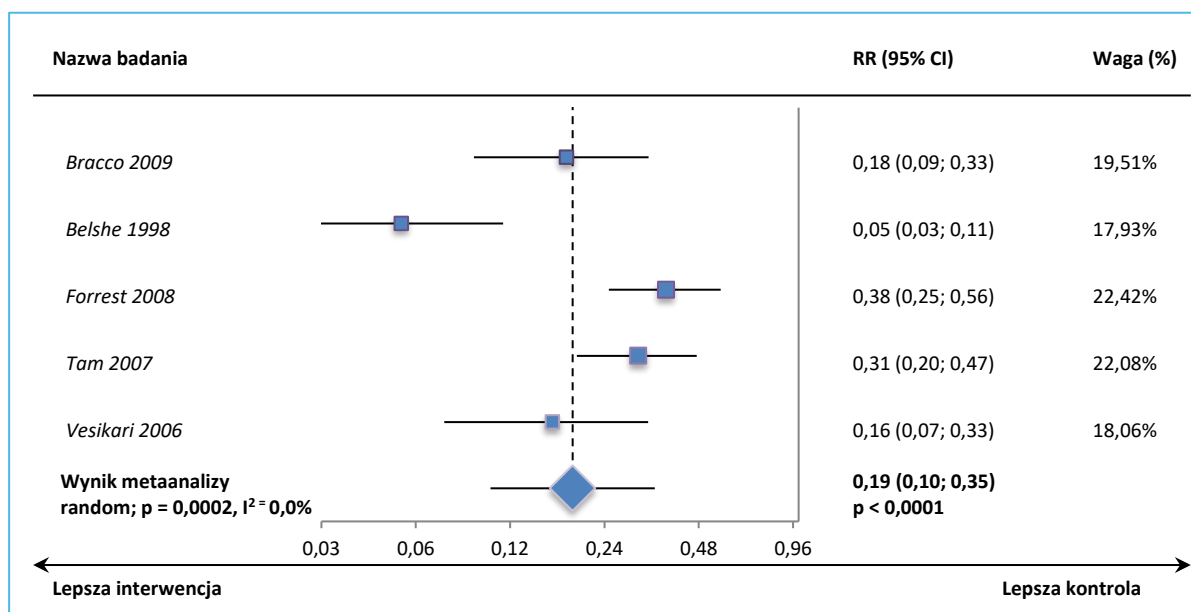


Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT), TLAIV vs PBO; badania *Bracco*

2009, Belshe 1998, Forrest 2008, Tam 2007 i Vesikari 2006 (metaanaliza odwrotnych wariacji).

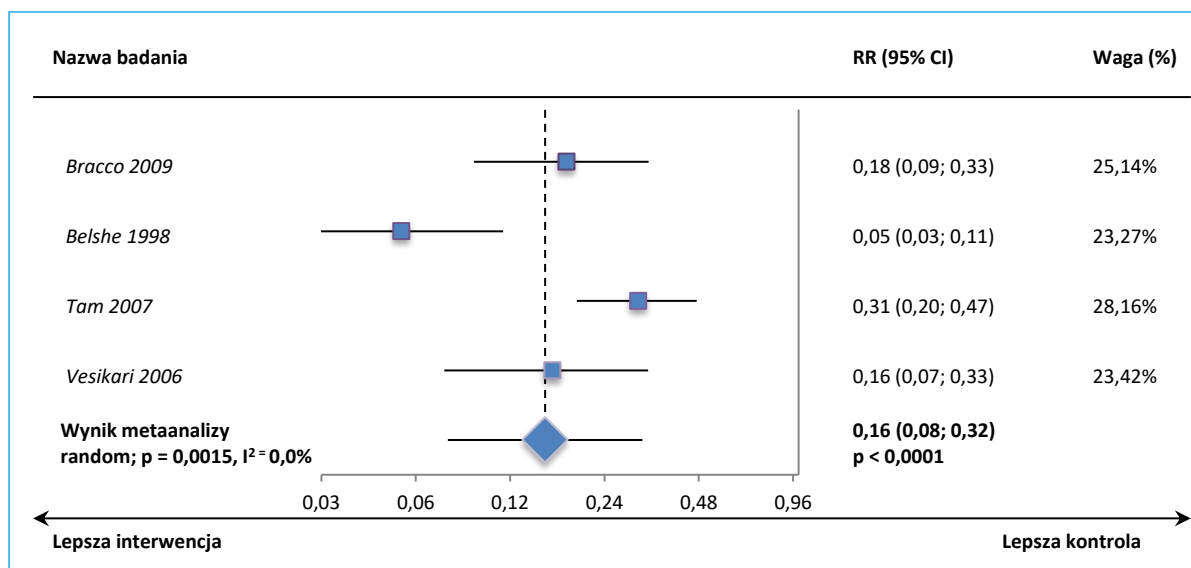


Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP; dane z prób *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* dla populacji dzieci w wieku  $\geq 24$  miesiące), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, tylko dzieci w wieku  $\geq 24$  miesiące), TLAIV vs

PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

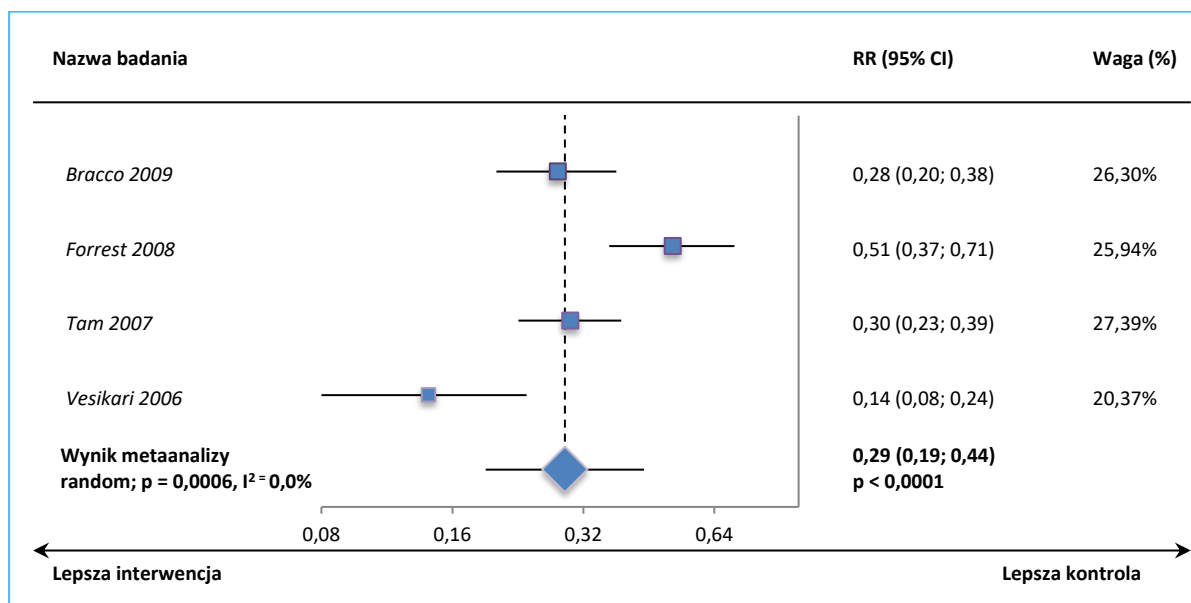


Dane z badania *Bracco 2009* wskazują ponadto, że u pacjentów, którzy otrzymali tylko jedną dawkę szczepienia w sezonie 1, skuteczność dla wszystkich szczepów dopasowanych względem PBO wyniosła 57,7% (95% CI: 44,7%; 67,9%). Było to mniej niż u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia (VE = 73,5%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

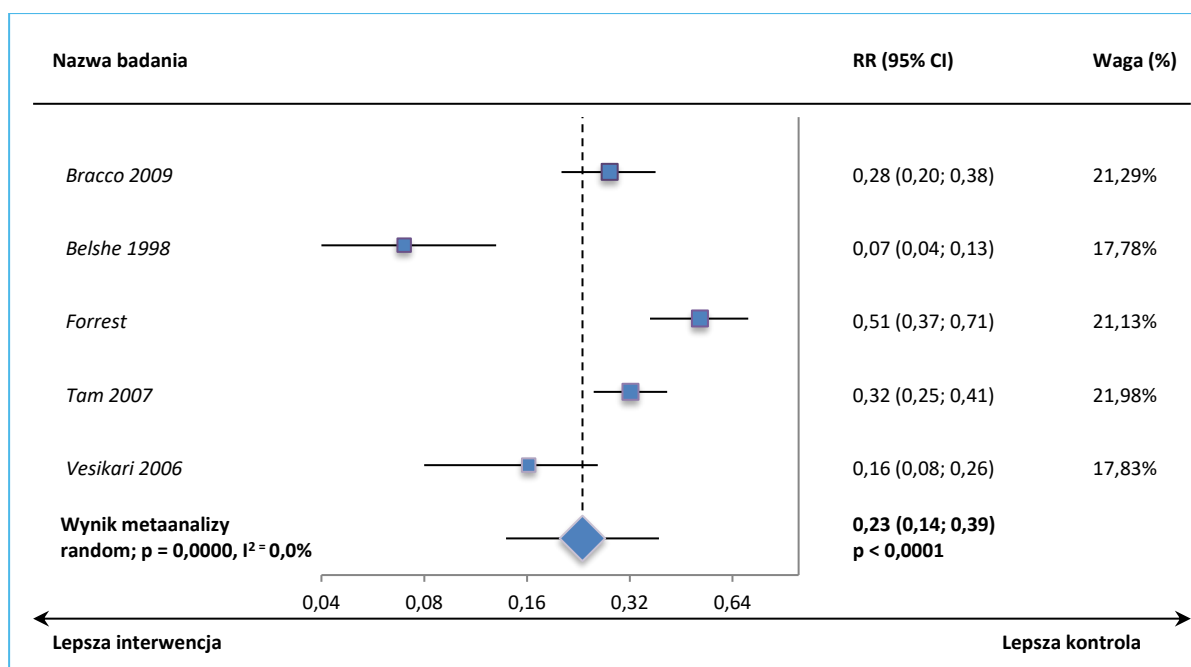
### Sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

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

Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Dane z badania *Bracco 2009* wskazują ponadto, że u pacjentów, którzy otrzymali tylko jedną dawkę szczepienia w sezonie 1, skuteczność dla wszystkich szczepów dopasowanych względem PBO wyniosła

56,3% (95% CI: 43,1%; 66,7%). Było to znacznie mniej niż u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia (VE = 72,0% [95% CI: 61,9%; 79,8%]), co wskazuje na konieczność zastosowania dwóch dawek u dzieci wcześniej nieszczepionych.

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

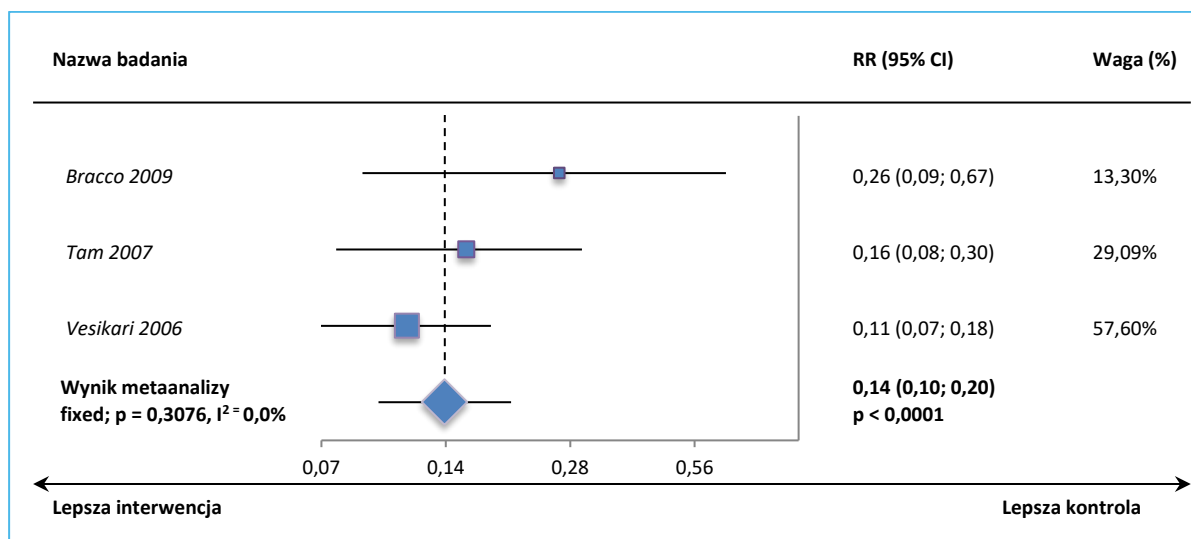
## Sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane

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

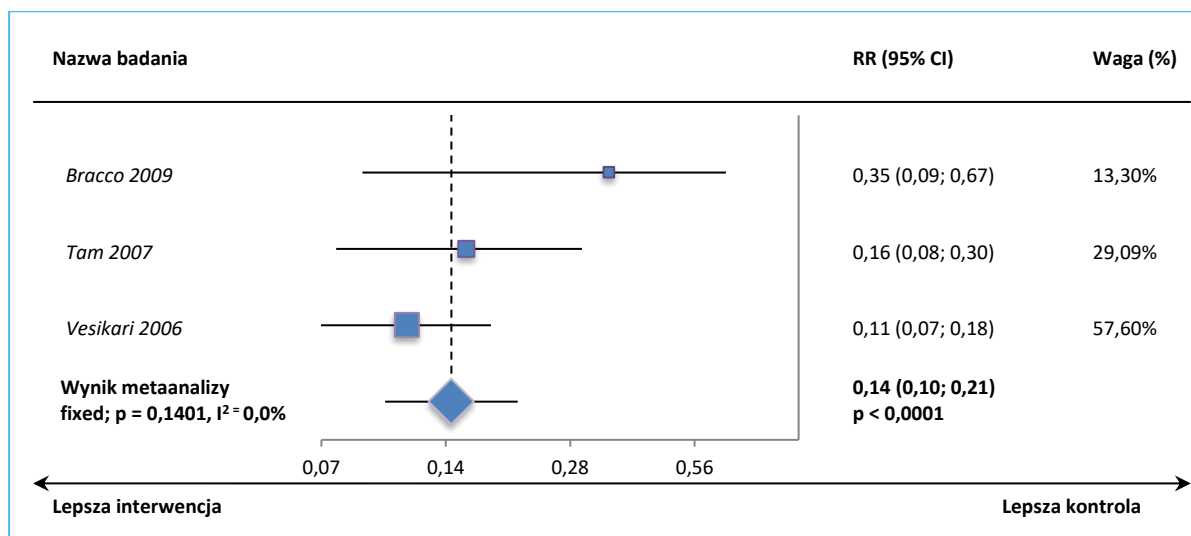
Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z



badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

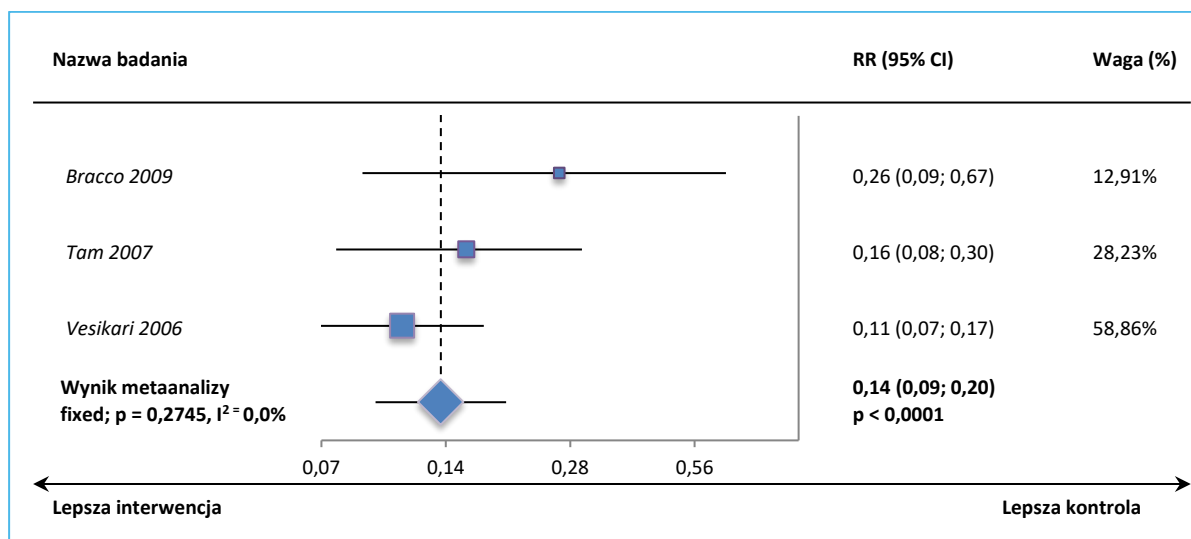


Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

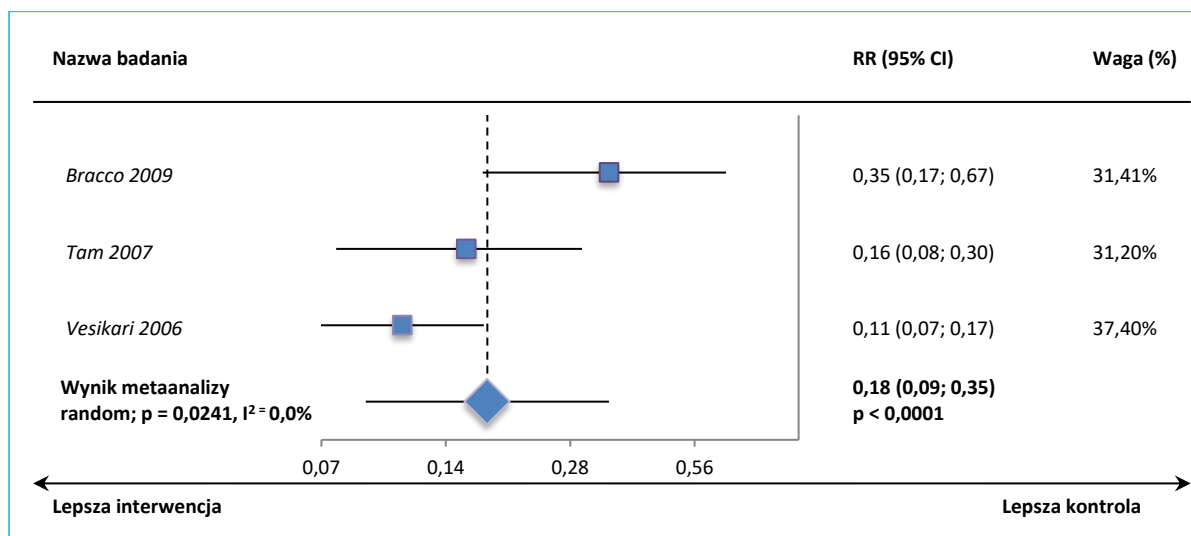


Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa dwóch dawek

szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

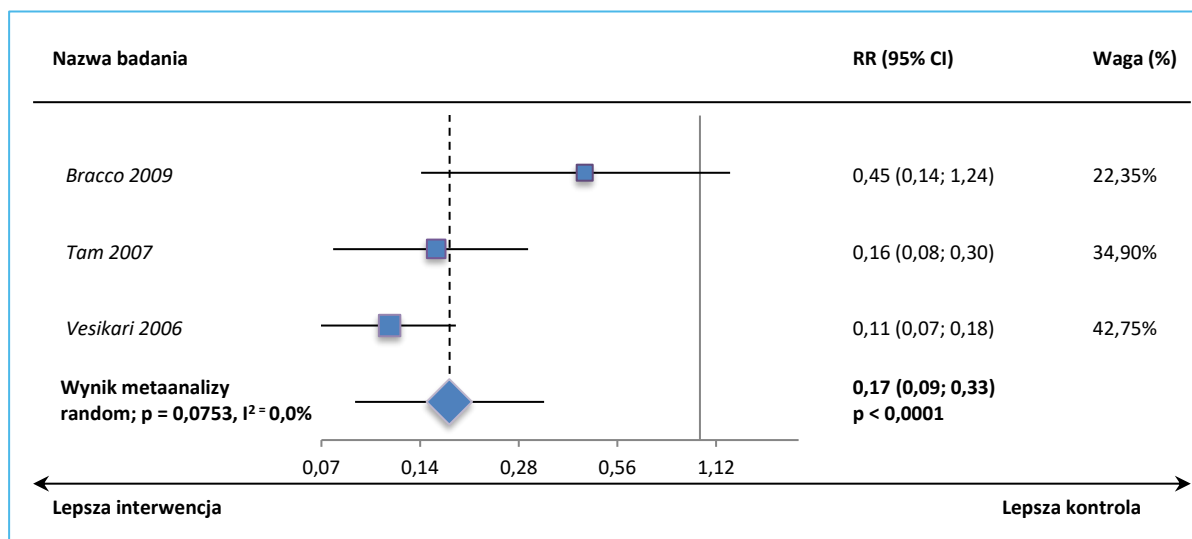


Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

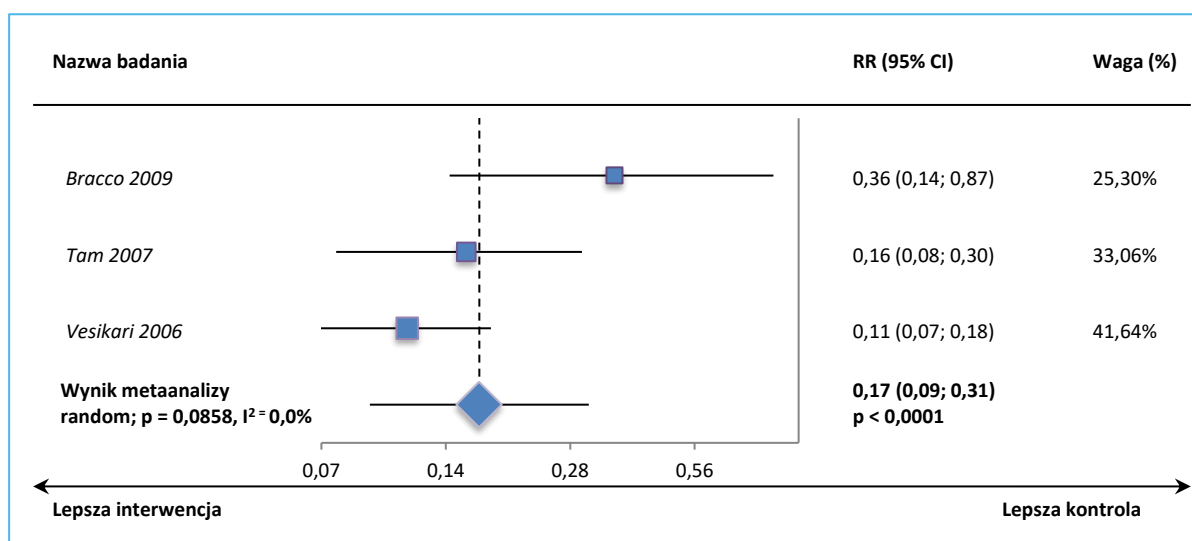


Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z

badania *Bracco 2009* [dzieci w wieku 24-48 mies.], TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).

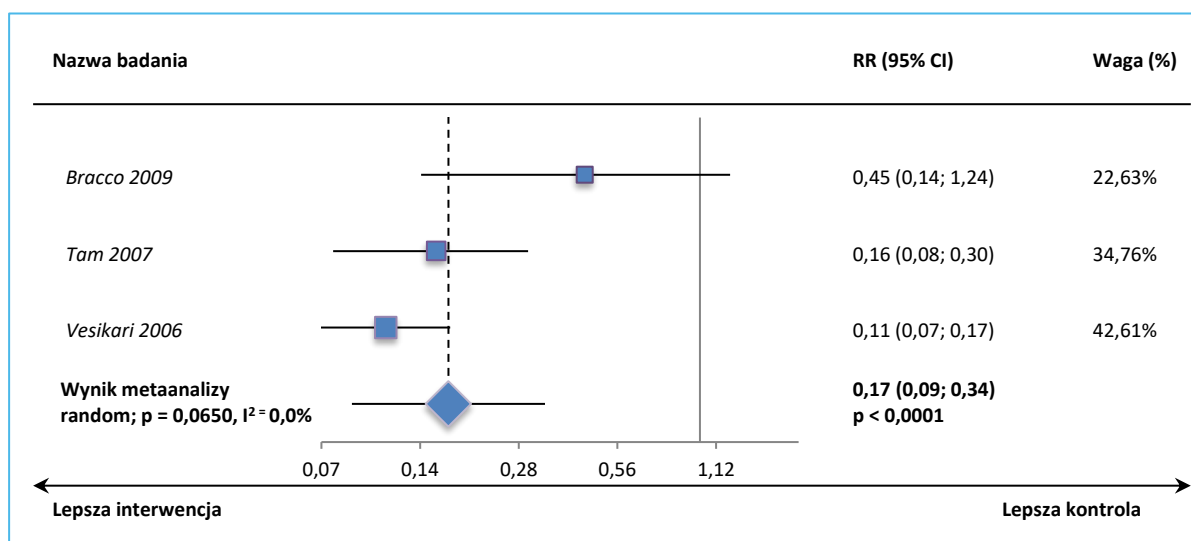


Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009* [dzieci w wieku 24-48 mies.], TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).

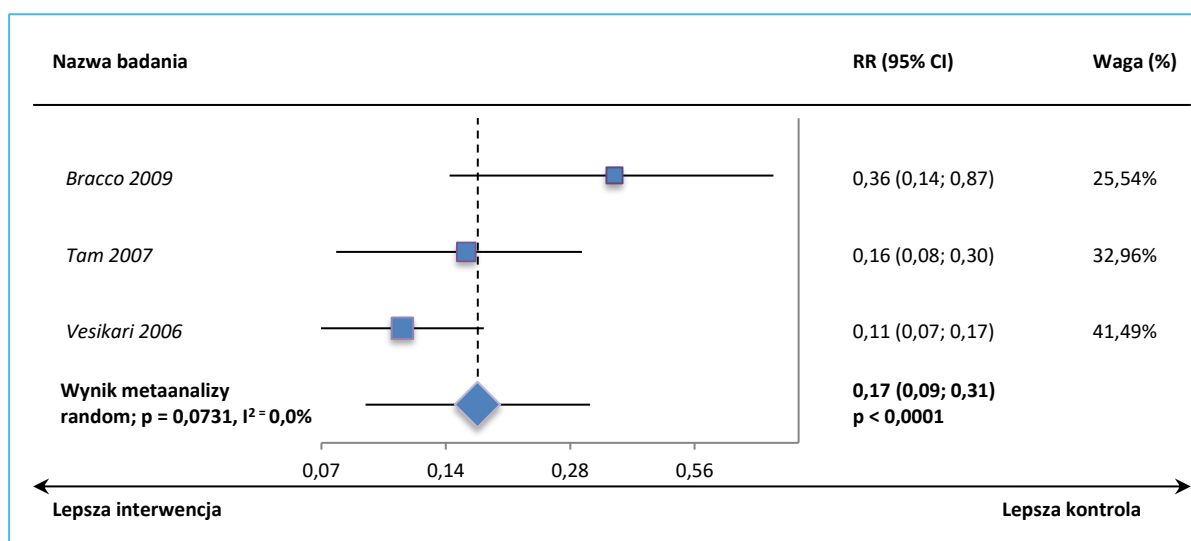


Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa dwóch dawek

szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009* [dzieci w wieku 24-48 mies.], TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009* [dzieci w wieku 24-48 mies.], TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Dane z badania *Tam 2007* wskazują ponadto, że u pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę szczepienia tylko w sezonie 2, a w sezonie 1 byli w grupie PBO, więc byli nieszczepieni, w porównaniu do pacjentów będących w obu sezonach w grupie placebo, skuteczność dla wszystkich szczepów dopasowanych wyniosła 59,9% (95% CI: 31,3%; 77,4%). Było to mniej niż u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia

w sezonie 1 i także były wcześniej nieszczepione (VE = 72,9% [95% CI: 62,8%; 80,5%]), co wskazuje na konieczność zastosowania dwóch dawek u dzieci wcześniej nieszczepionych.

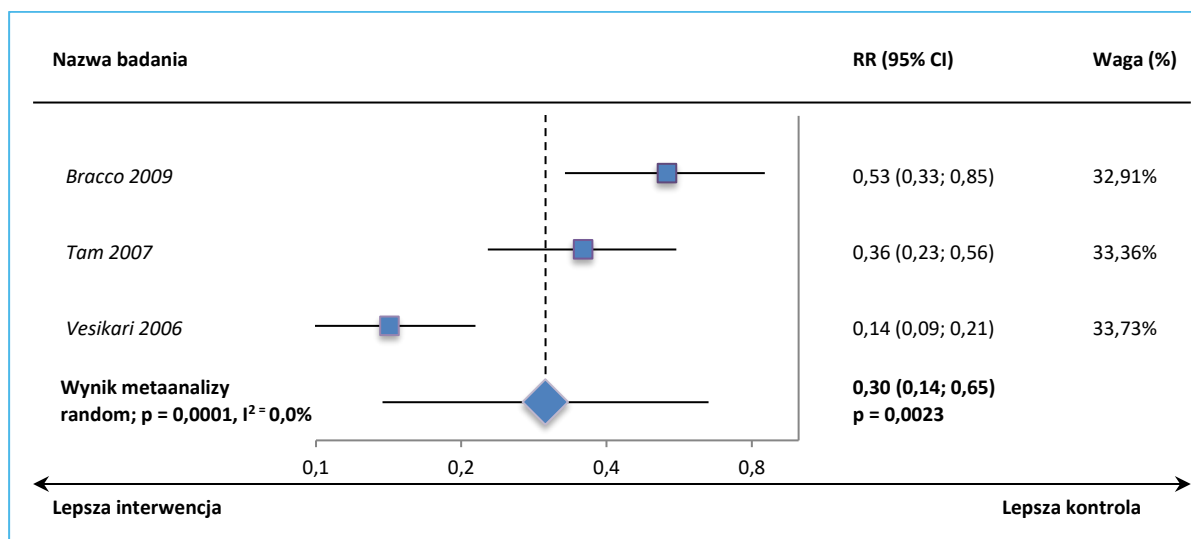
Ponadto w tej próbie podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie nie otrzymały szczepionki w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła 56,2% (95% CI: 30,5%; 72,7%). Była ona znacznie mniejsza niż w porównaniu pacjentów, którzy otrzymali w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie jedną dawkę w porównaniu do dzieci, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia (VE = 84,3% [95% CI: 70,1%; 92,4%]), co sugeruje konieczność ponownego szczepienia w kolejnym sezonie.

## Sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

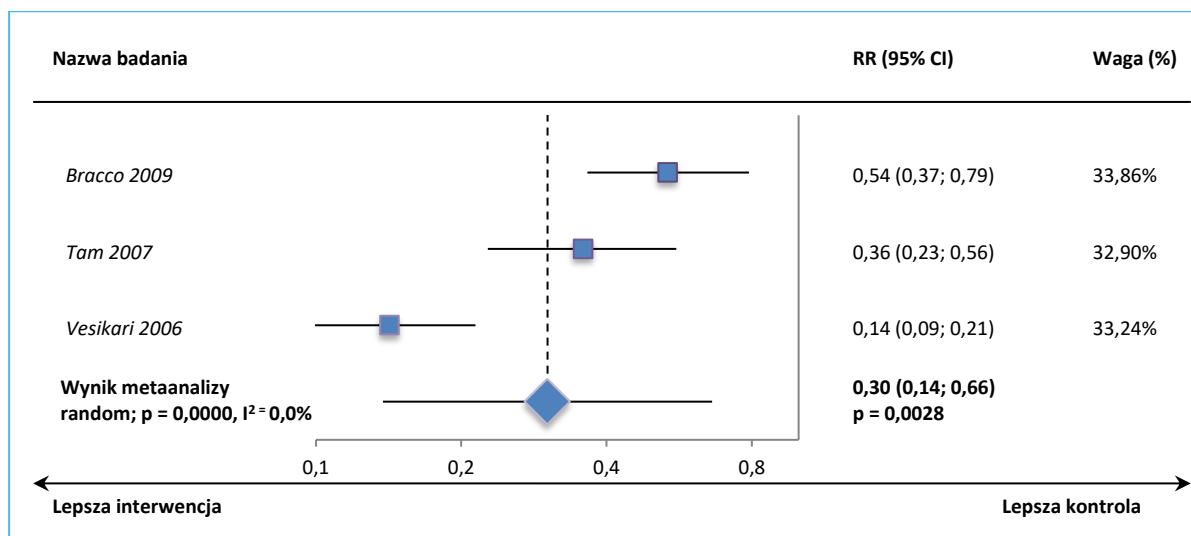
Analizując wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie u dzieci szczepionych było mniej przypadków zachorowań na grypę potwierdzoną wirusologicznie w porównaniu do dzieci z grupy placebo. W populacji PP (z uwzględnieniem pacjentów, którzy otrzymali dwie dawki lub jedną dawkę w sezonie 1 w próbie *Bracco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

Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP, grupa dwóch dawek)

szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

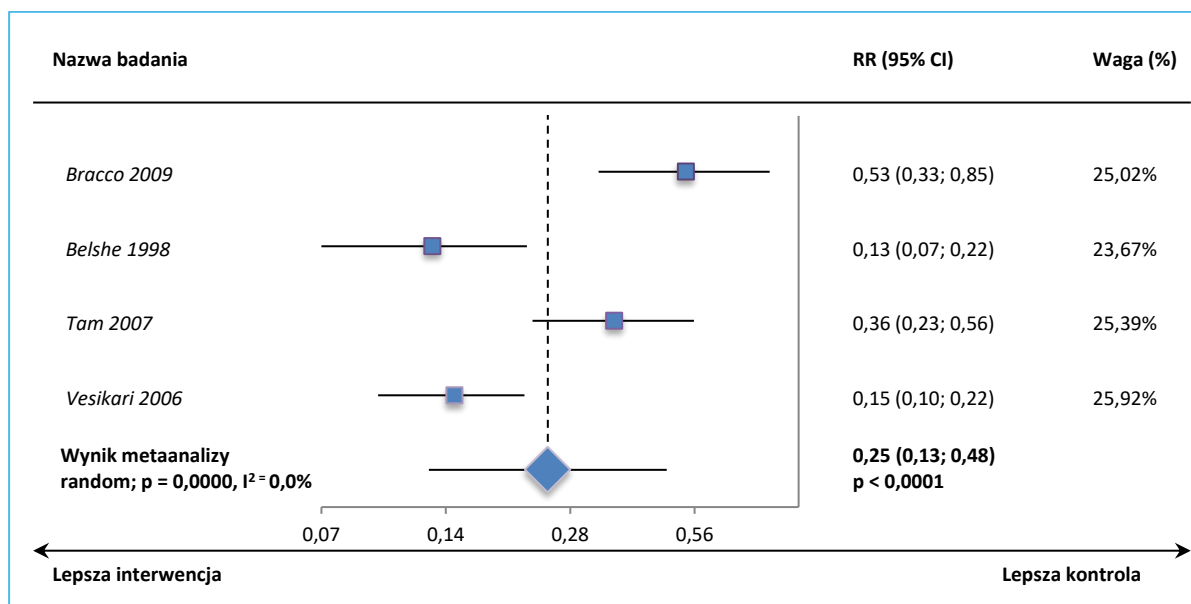


Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

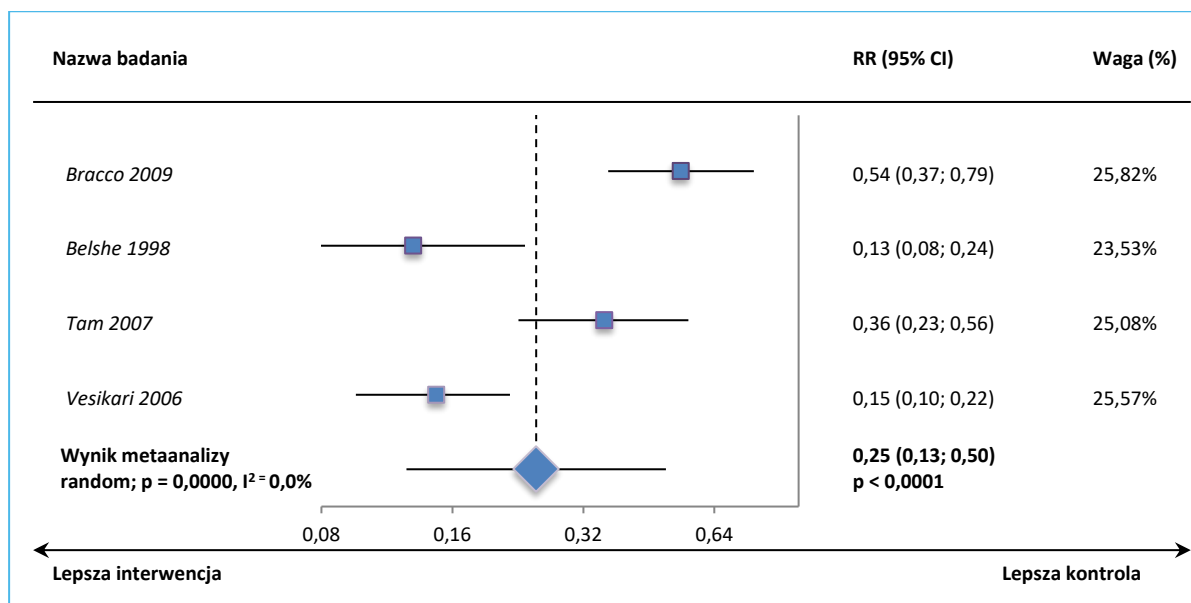


Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT; grupa

dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 25. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT; grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Dane z badania *Tam 2007* wskazują ponadto, że u pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę szczepienia tylko w sezonie 2, a w sezonie 1 byli w grupie PBO, więc byli nieszczepieni, w porównaniu do pacjentów będących w obu sezonach w grupie placebo, skuteczność dla wszystkich szczepów dopasowanych wyniosła 56,7% (95% CI: 30,3%; 73,8%). Było to znacznie mniej niż u dzieci, które otrzymały dwie dawki

szczepienia w sezonie 1 i także były wcześniej nieszczepione (VE = 70,1% [95% CI: 60,9%; 77,3%]), co wskazuje na konieczność zastosowania dwóch dawek u dzieci wcześniej nieszczepionych.

Dodatkowo w tej próbie podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie nie otrzymały szczepionki w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła 44,8% (95% CI: 18,2%; 62,9%). Była ona znacznie mniejsza niż w porównaniu pacjentów, którzy otrzymali w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w 2 jedną w porównaniu do dzieci, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia (VE = 64,2% [95% CI: 44,2%; 77,3%]), co wskazuje na konieczność ponownego szczepienia w kolejnym sezonie.

Co więcej odnaleziono również publikację *Ambrose 2014a*, w której podano informację na temat skuteczność porównania TLAIIV vs PBO z badania *Belshe 1998*, uwzględniając podział na różne rodzaje grypy – umiarkowana/ciężka lub łagodna. Skuteczność szczepionki była dla nich porównywalna i wyniosła odpowiednio 88,5% (95% CI: 77,4%; 94,9%) i 84,2% (95% CI: 56,7%; 94,3%).

#### 8.4.2 Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

Ocenę skuteczności analizowanej szczepionki, rozumianej jako zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego (AOM, z ang. *acute media otitis*), odnaleziono w publikacjach głównych do badań *Bracco 2009* i *Vesikari 2006*. Dodatkowo w publikacji *Heikkinen 2013* odnaleziono takie informacje dla pozostałych prób uwzględnionych w ocenie skuteczności (przedstawiono dane dla sezonu grypowego – w oparciu o to, że dane te były zgodne z wynikami przedstawionym dla próby *Bracco 2009*). W dwóch pierwszych wspomnianych badaniach, dla których dane odnaleziono w publikacjach głównych, nie prezentowano wyników z publikacji *Heikkinen 2013*.

Dane z publikacji głównych do badań oraz dane z publikacji *Heikkinen 2013* wskazują, że w większości analizowanych prób AOM ogółem określano jako nieprawidłowy wygląd błony bębenkowej (pod względem koloru, położenia i/lub ruchliwości), sugerujący wysięk ucha środkowego z co najmniej jednym z następujących kryteriów: gorączka (38°C w odbytnicy czy 37,5°C mierzona pod pachą), ból ucha, drażliwość, biegunka, wymioty, wyciek z ucha nie spowodowany zewnętrznym zapaleniem ucha lub inne objawy infekcji dróg oddechowych. Tylko w próbie *Belshe 1998* definiowano je na podstawie diagnozy klinicznej dokonanej przez podmiot świadczący opiekę zdrowotną, bez innych dalszych kryteriów.



Ponadto w badaniu *Vesikari 2006* podano, że AOM związane z gorączką zdefiniowano jako AOM, któremu towarzyszy gorączka (38°C w odbytnicy czy 37,5°C mierzona pod pachą), a AOM związane z grypą jako przypadki AOM u dzieci z grypą potwierdzoną laboratoryjnie (*child with a positive culture for influenza virus*).

#### 8.4.2.1 Ogółem

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat częstości ostrego zapalenia ucha środkowego zaprezentowano w tabeli poniżej – wyniki znamienne wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 79. Liczba i odsetek pacjentów z AOM ogółem, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*.

Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)†	VE (95% CI)	
	N	n (%)^	N	n (%)^			
<b>Sezon 1, pierwszy epizod</b>							
<i>Bracco 2009</i> (PP)*	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,791 (0,636; 0,983)</b>	<b>20,9% (1,7%; 36,4%)</b>	
<b>Sezon 1, wszystkie epizody</b>							
<i>Bracco 2009</i> (PP)*	944	190 (20,1%)	941	233 (24,8%)	0,807 (0,649; 1,004)	19,3% (-0,4%; 35,1%)	
<i>Belshe 1998</i> (PP)@	854	265 (31,0%)	417	160 (38,4%)	<b>0,8 (0,644; 0,994)</b>	<b>20,0% (0,6%; 35,6%)^^</b>	
<i>Forrest 2008</i> (PP)	521	23 (4,4%)	515	33 (6,4%)	0,685 (0,371; 1,267)	31,5% (-26,7%; 62,9%)^^	
<i>Tam 2007</i> (PP)	1649	61 (3,7%)	1105	41 (3,7%)	0,984 (0,61; 1,587)	1,6% (-58,7%; 39,0%)^^	
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	951	274 (28,8%)	664	199 (30,0%)	0,952 (0,783; 1,157)	4,8% (-15,7%; 21,7%)	
<b>Sezon 2, pierwszy epizod</b>							
<i>Bracco 2009</i> (PP)	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	0,967 (0,675; 1,382)	3,3% (-38,2%; 32,5%)	
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	0,733 (0,532; 1,016)	26,7% (-1,6%; 46,8%)	
<b>Sezon 2, wszystkie epizody</b>							
<i>Bracco 2009</i> (PP)	2 dawki w 1 sezonie	338	80 (23,7%)	342	81 (23,7%)	1,001 (0,706; 1,419)	-0,1% (-41,9%; 29,4%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,69 (0,503; 0,946)</b>	<b>31% (5,4%; 49,7%)</b>
<i>Belshe 1998</i> @	747	143 (19,1%)	362	84 (23,2%)	0,817 (0,614; 1,086)	18,3% (-8,6%; 38,6%)^^	
<i>Tam 2007</i> (PP)	770	16 (2,1%)	494	12 (2,4%)	0,866 (0,392; 1,911)	13,4% (-91,1%; 60,8%)^^	
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	639	90 (14,1%)	450	60 (13,3%)	1,064 (0,745; 1,52)	-6,4% (-52,0%; 25,5%)	

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

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;

- <sup>^</sup> w przypadku oceny pierwszych epizodów „n” oznacza liczbę pacjentów, a w przypadku wszystkich epizodów liczbę zdarzeń, odpowiednio też „%” oznacza odsetek pacjentów i wskaźnik częstości;
- <sup>^^</sup> dane z publikacji *Heikkinen 2013* (analiza uwzględniała jedynie dzieci, które otrzymały pełny cykl szczepienia – 2 dawki w przypadku wcześniej nieszczepionych, a 1 dawkę w przypadku wcześniej szczepionych);
- <sup>@</sup> w publikacji *Belshe 2000a* podano także informacje na temat wskaźnika częstości w 1 sezonie w populacji ITT, który wyniósł dla TLAIV 0,42, a dla PBO 0,46 – redukcja wyniosła 9%,  $p = 0,40$ ; podano także dane dla 2 sezonu: wskaźnik wyniósł dla TLAIV 0,28, a dla PBO 0,31 – redukcja wyniosła 8%,  $p = 0,10$ ; należy zaznaczyć, że autorzy publikacji opisali ten punkt końcowy jako OM (*otitis media*), nie precyzując jednoznacznie, że chodzi o ostre przypadki.

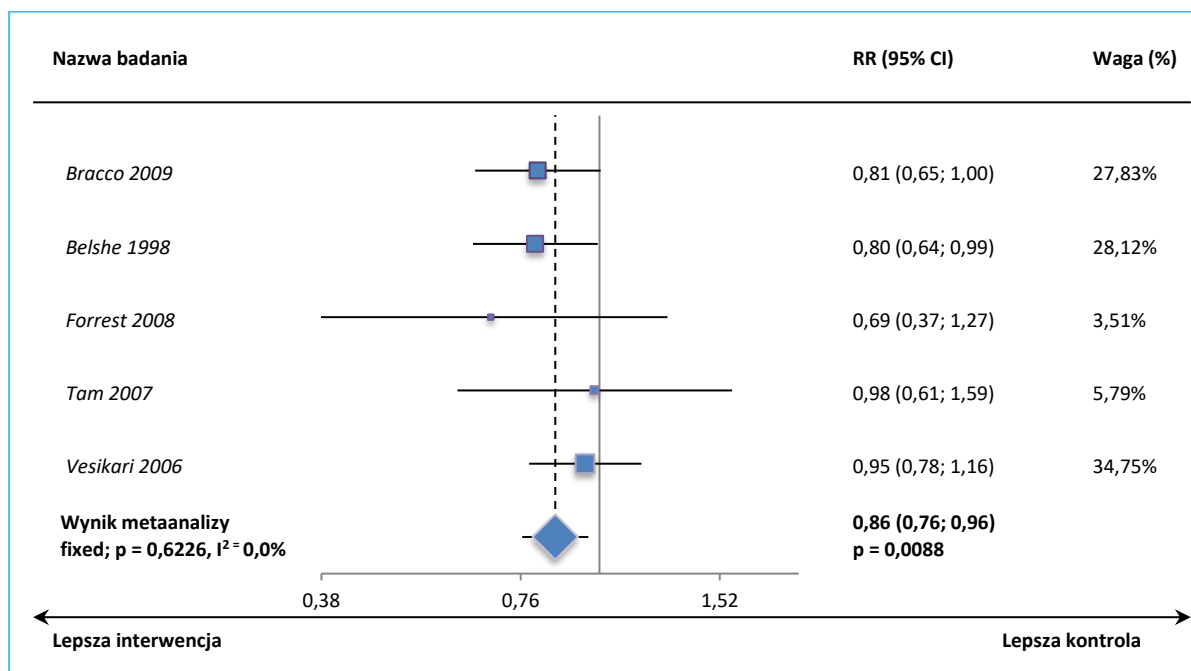
### Pierwszy epizod

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

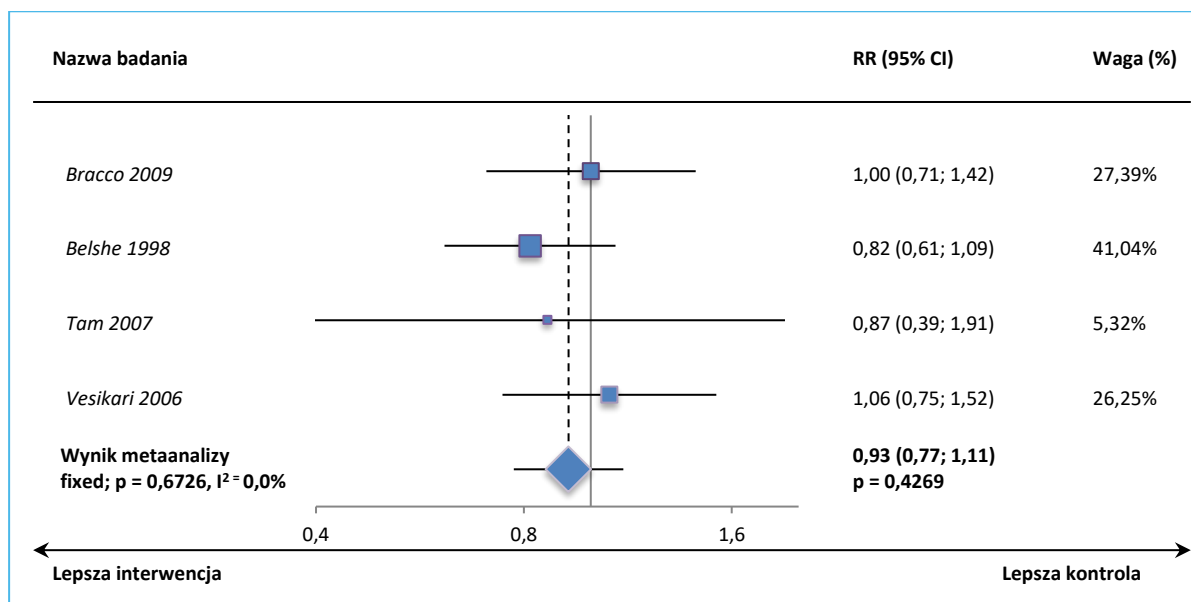
### Wszystkie epizody

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

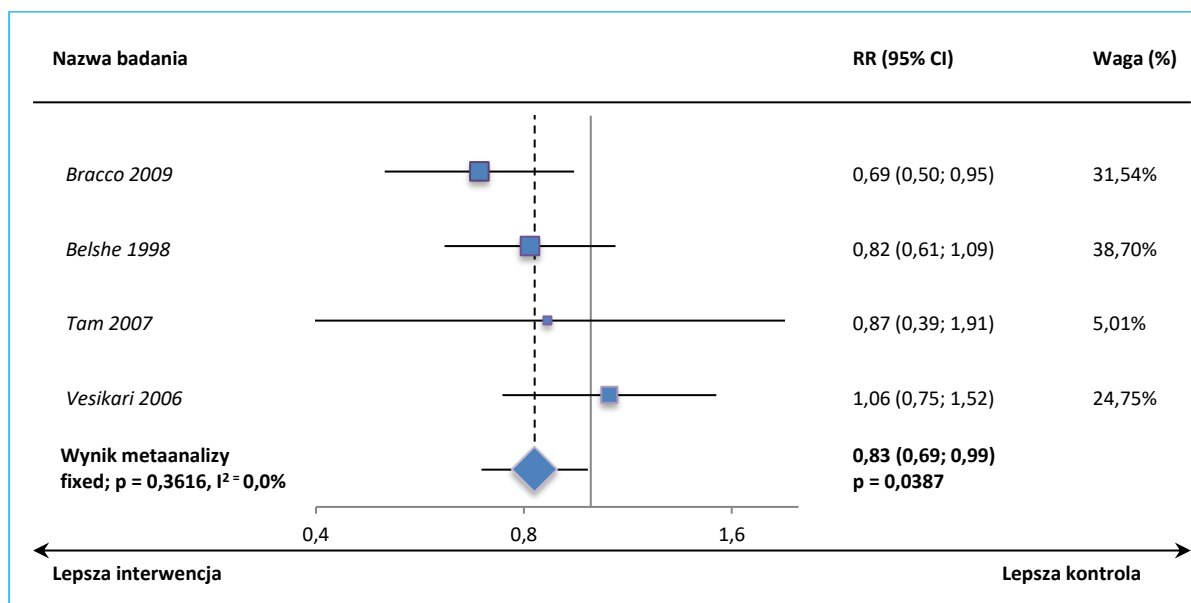
Wykres 26. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM w sezonie 1 (wszystkie epizody), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



#### 8.4.2.2 Przebiegające z gorączką

Dane na temat powyższego punktu końcowego, pozyskane z włączonych prób, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Liczba i odsetek pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego z gorączką, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006*.

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

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

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

\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

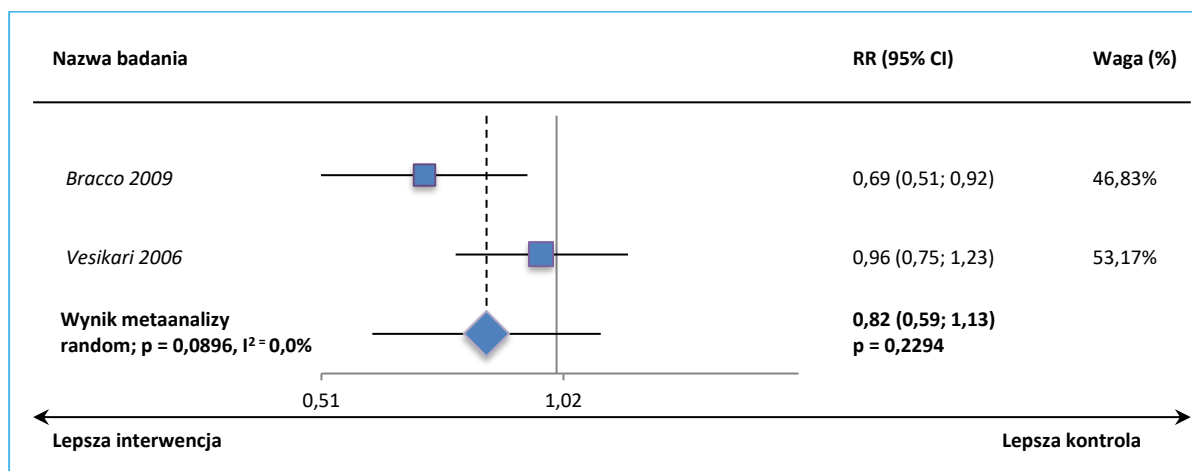
† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;

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

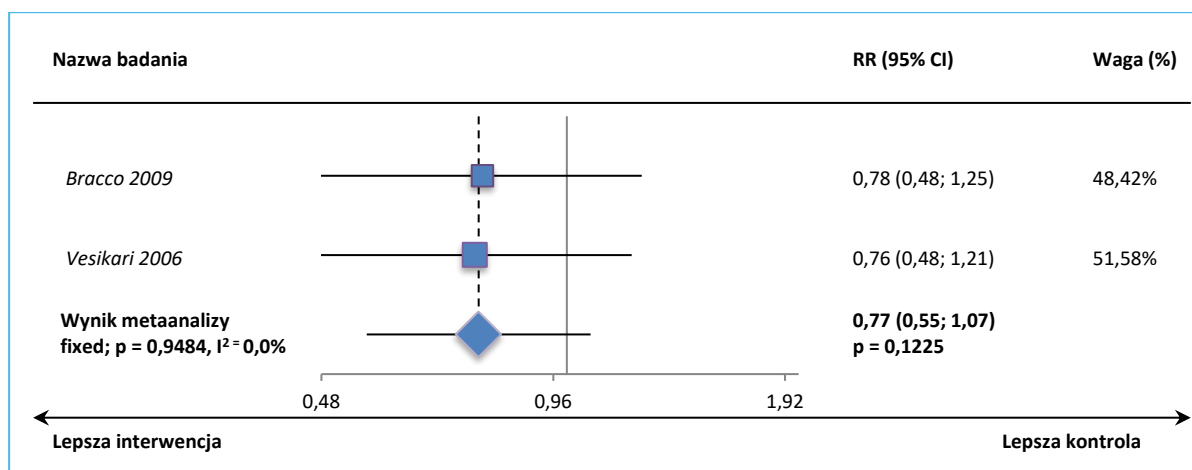
## Pierwszy epizod

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

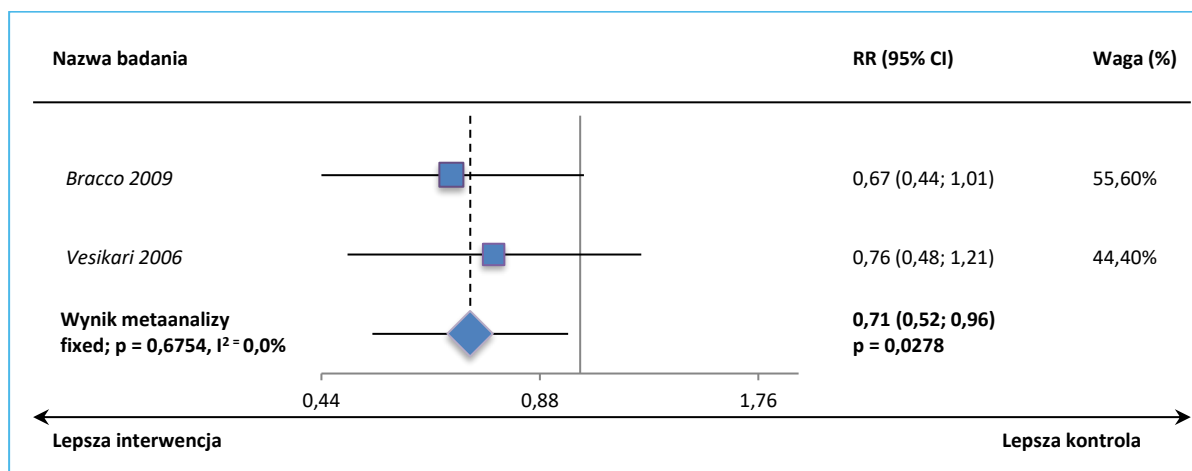
Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 1 (pierwszy epizod), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



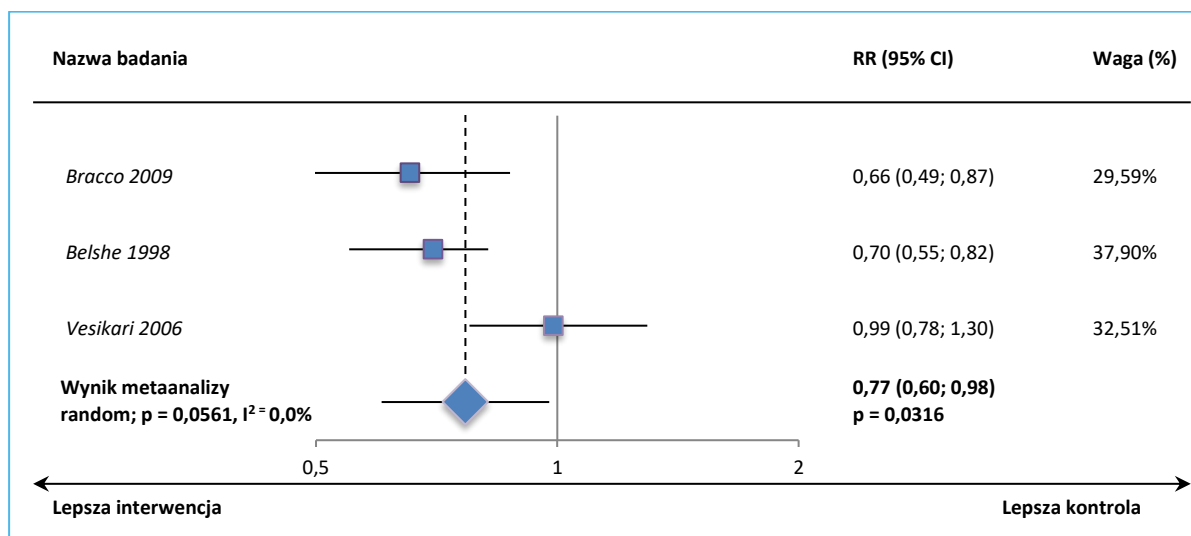
Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



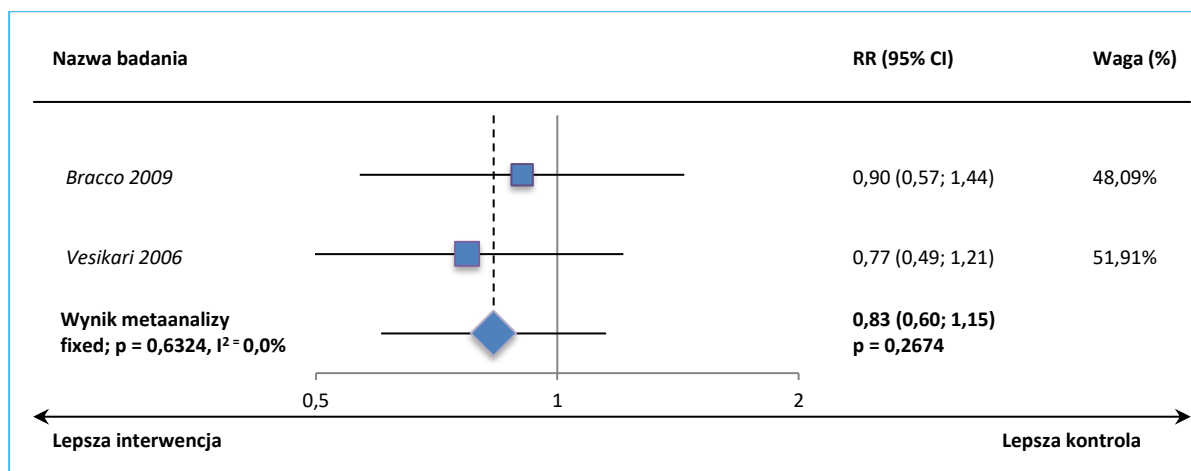
### Wszystkie epizody

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

Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 1 (wszystkie epizody), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).

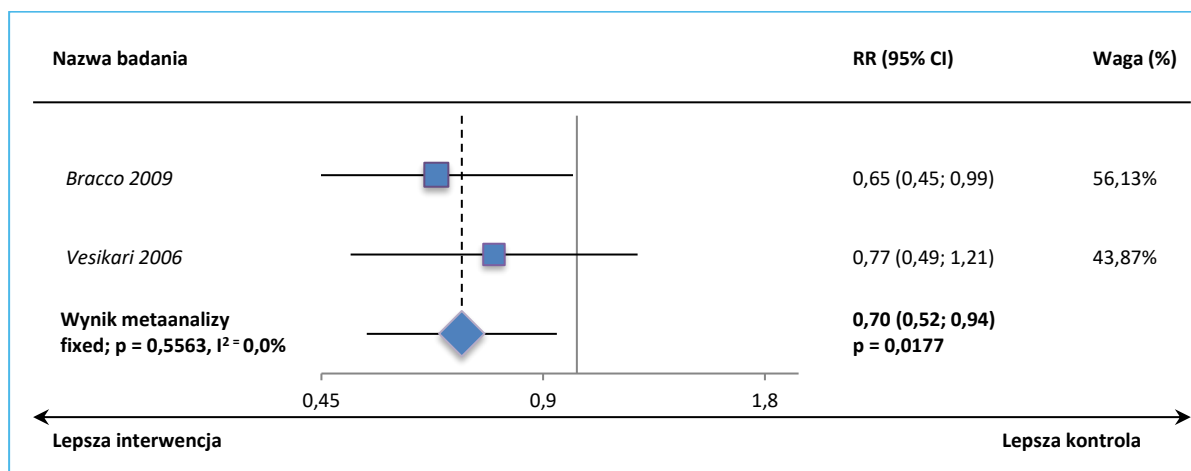


Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).





Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



#### 8.4.2.3 Związane z grypą

Ocenę ryzyka występowania AOM związanych z grypą zaprezentowano w tabeli i opisie zamieszczonym poniżej.

Tabela 81. Liczba i odsetek pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego związanym z grypą, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006*.

Badanie <sup>^</sup>	TLAIV		PBO		RR (95% CI) <sup>†</sup>	VE (95% CI)
	N	n@ (%)	N	n@ (%)		
<b>Sezon 1, pierwszy epizod</b>						
<i>Bracco 2009</i> (PP)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0,265 (0,137; 0,491)	73,2% (50,9%; 86,3%)
<i>Belshe 1998</i> **	1070	1 (0,1%***)	532	20 (3,8%***)	0,025 (0,003; 0,185)***	97,5% (81,5%; 99,7%)***; 98%^^
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	951	3 (0,3%)	664	22 (3,3%)	0,095 (0,018; 0,317)	90,5% (68,3%; 98,2%)
<b>Sezon 1, wszystkie epizody</b>						
<i>Bracco 2009</i> (PP)*	bd.	bd.	bd.	bd.	0,265 (0,147; 0,476)	73,5% (52,4%; 85,3%)
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	951	3 (0,3%)	664	22 (3,3%)	0,094 (0,028; 0,313)	90,6% (68,7%; 97,2%)
<b>Sezon 2, pierwszy epizod</b>						
<i>Bracco 2009</i>	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	0,405 (0,039; 2,472)	59,5% (-147,2; 96,1%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	0,1 (0,002; 0,896)	90,0% (10,4%; 99,8%)
<i>Belshe 1998</i> **	917	2 (0,2%***)	441	17 (3,9%***)	0,06 (0,01; 0,24)***	94% (76%; 99%)***; 94% (78%; 99%)^^

Badanie <sup>^</sup>	TLAIV		PBO		RR (95% CI) <sup>†</sup>	VE (95% CI)	
	N	n <sup>@</sup> (%)	N	n <sup>@</sup> (%)			
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	639	1 (0,2%)	450	23 (5,1%)	<b>0,031 (0,001; 0,189)</b>	<b>96,9% (81,1%; 99,9%)</b>	
<b>Sezon 2, wszystkie epizody</b>							
<i>Bracco 2009</i>	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	0,402 (0,078; 2,067)	59,8 (-106,7; 92,2%)
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,099 (0,012; 0,85)</b>	<b>90,1% (15,0%; 98,8%)</b>
<i>Vesikari 2006</i> (PP)	639	1 (0,2%)	450	23 (5,1%)	<b>0,03 (0,004; 0,224)</b>	<b>97,0% (77,6%; 99,6%)</b>	

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

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

\*\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w próbach *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* podano, że analizę przeprowadzono wobec szczepów dopasowanych;

<sup>^^</sup> dane dla 1 sezonu z publikacji *Belshe 2000a*, a dla 2 sezonu z publikacji *Belshe 2000* – do analizy wykorzystano RR obliczony przez autorów raportu;

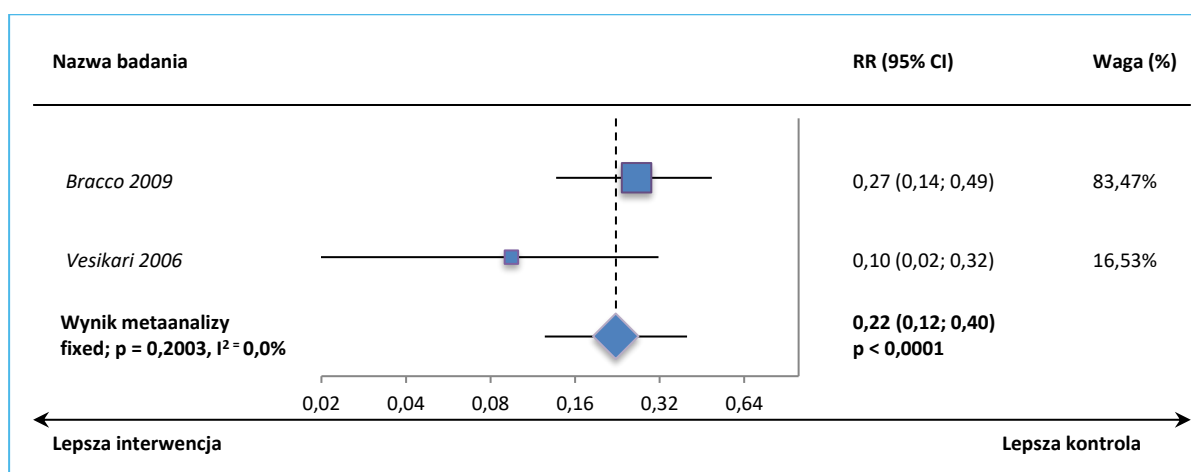
<sup>†</sup> obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;

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

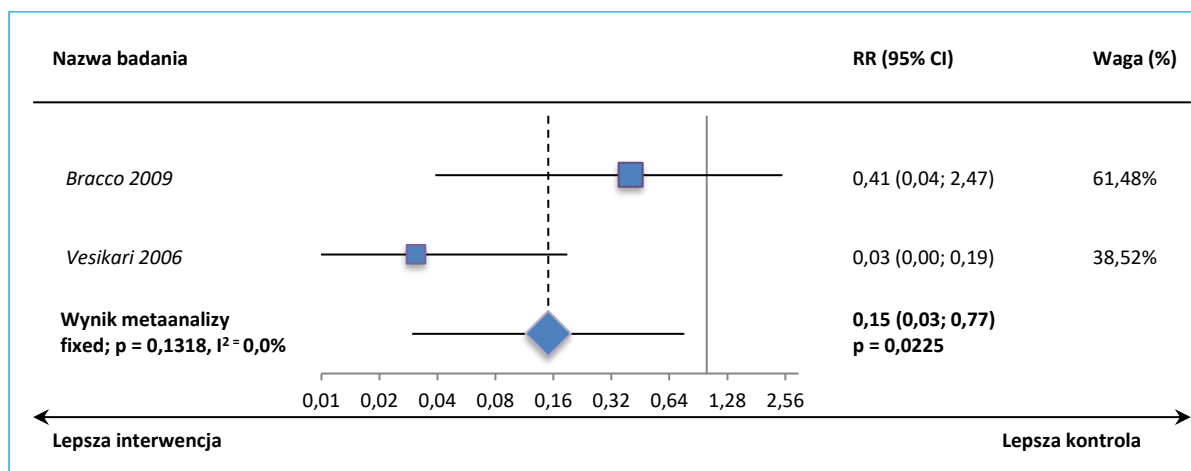
## Pierwszy epizod

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

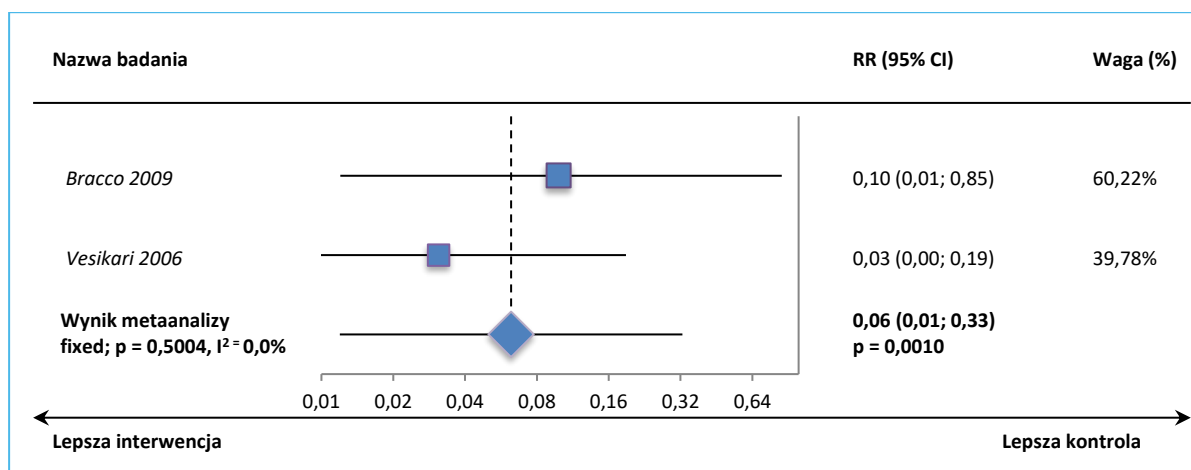
Wykres 35. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z gripą w sezonie 1 (pierwszy epizod), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

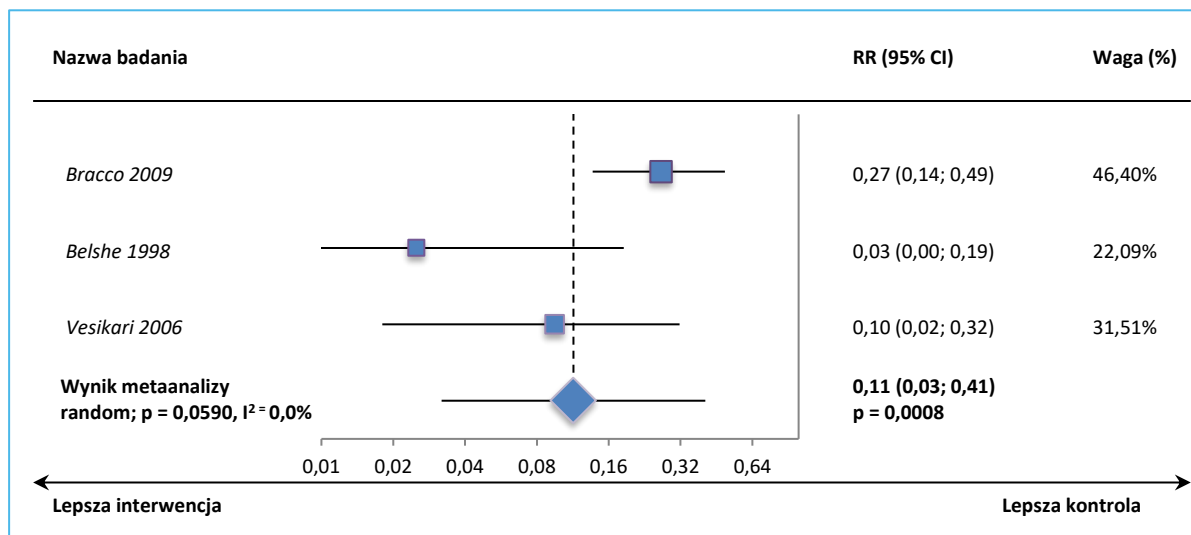


Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

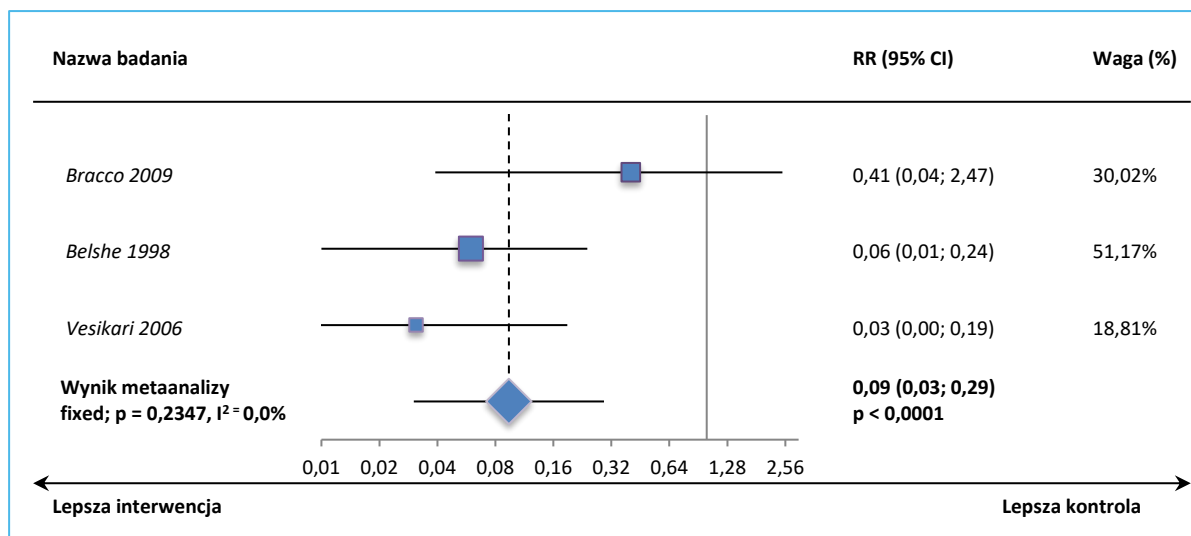


Także uwzględnienie w metaanalizach danych z badania *Belshe 1998* (RR obliczony przez autorów raportu z liczby pacjentów ze zdarzeniem) w obu sezonach (dla drugiego zarówno z pacjentami z dwoma dawkami, jak i jedną dawką w sezonie 1 z próby *Bracco 2009*), nie zmieniło powyższego wniosku, odpowiednio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

Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 1 (pierwszy epizod), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).

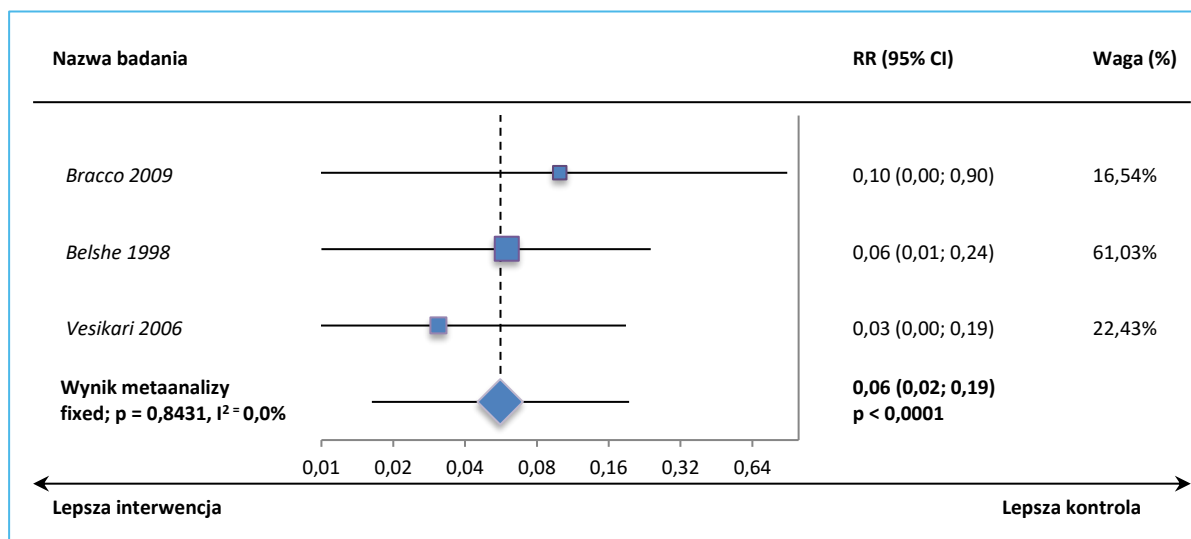


Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs

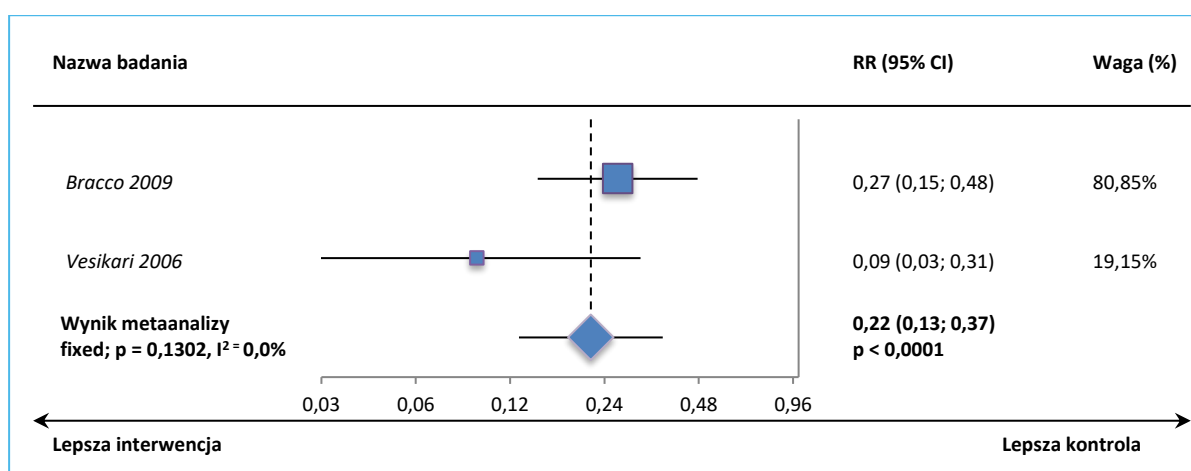
PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



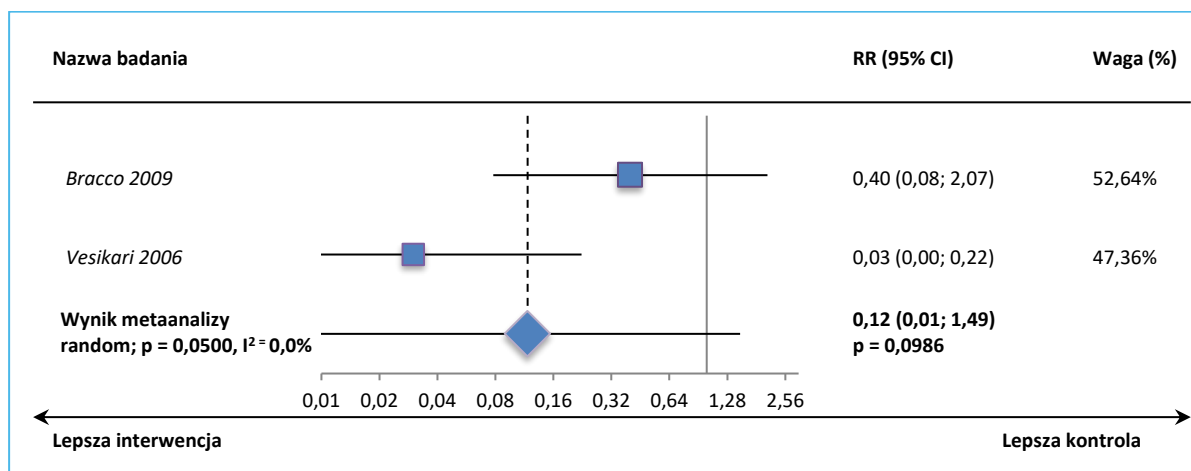
### Wszystkie epizody

Wykresy zaprezentowane poniżej wskazują, że także dla oceny wszystkich epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci zaszczepionych obserwowano znamienne zmniejszenie ryzyka jego wystąpienia w metaanalizach dla sezonu 1, jak i 2 z uwzględnieniem pacjentów z próby *Bracco 2009*, którzy otrzymali w sezonie 1 jedną dawkę, odpowiednio VE = 78% (95% CI: 63%; 87%) i VE = 95% (95% CI: 77%; 99%). Różnice między grupami nie były istotne, biorąc pod uwagę dane dla pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy w 1 sezonie otrzymali dwie dawki szczepienia – VE = 88% (95% CI: -49%; 99%).

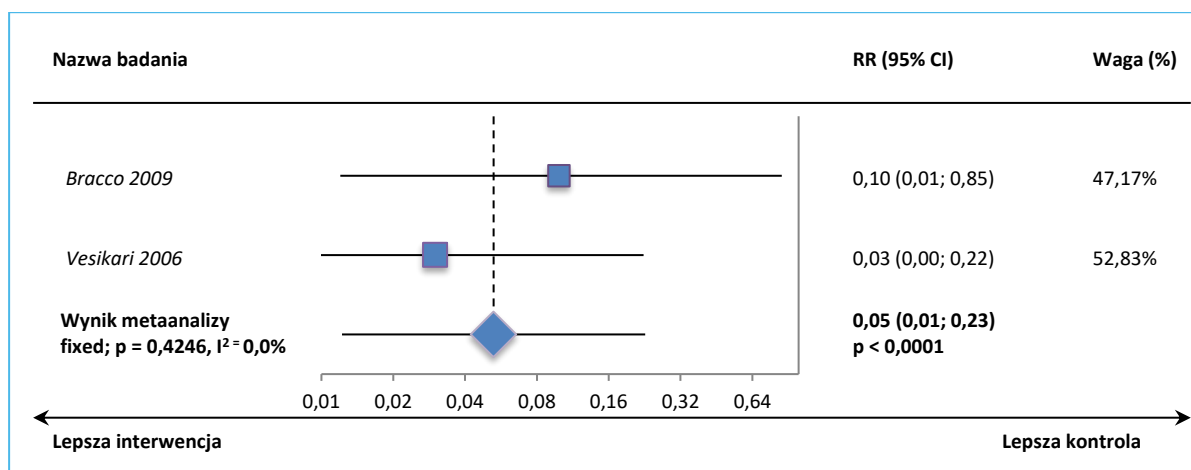
Wykres 41. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 1 (wszystkie epizody), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009*, *Belshe 1998*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Wykres 43. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania *Bracco 2009*), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Vesikari 2006* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Dodatkowo w publikacji *Block 2011* odnaleziono informacje potwierdzające uzyskane w niniejszym podrozdziale wyniki. Na podstawie danych z włączonych w niniejszym raporcie badań wykazano, że skuteczność szczepionki wyrażona jako zmniejszenie ryzyka występowania AOM związanego z grypą wyniosła wśród dzieci w wieku 24-83 miesiące 91,4% (95% CI: 83,8%; 95,6%) (analiza bez względu na dopasowanie szczepów; odpowiednio w grupie TLAIV 11/4278 [0,26%] vs w grupie PBO 83/2784 [2,93%]).

### 8.4.3 Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych

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

Tabela 82. Liczba i odsetek pacjentów z LRD ogółem lub związanych z grypą, TLAIV vs PBO; badania *Bracco 2009* i *Belshe 1998*.

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z publikacji *Belshe 2000*;

<sup>^^</sup> dane z publikacji *Belshe 2000a*;

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach.

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

#### 8.4.4 Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych

Dodatkowo w próbie *Vesikari 2006* przedstawiono ocenę efektywności szczepienia w postaci analizy socjalno-ekonomicznych punktów końcowych, jak na przykład liczby dzieci z  $\geq 1$  receptą na antybiotyki czy też liczby dni wolnych od pracy u opiekunów włączonych do badania dzieci z powodu ich choroby. Szczegółowe informacje na temat efektywności szczepionki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 83. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO; badanie *Vesikari 2006*.

Punkt końcowy efektywności	TLAIV		PBO		VE (95% CI)
	N <sup>^</sup>	n <sup>^^</sup> (%)	N <sup>^</sup>	n <sup>^^</sup> (%)	
<b>1 sezon</b>					
Liczba opiekunów lub rodziców z dniem wolnym w pracy	951	247 (26,0%)	664	203 (30,6%)	15,0% (-2,8%; 29,7%)
Liczba dni opuszczonych w pracy ( <i>paid work missed</i> )	105024	805 (0,8%)	73093	695 (1,0%)	<b>19,4% (10,6%; 27,3%)</b>
Liczba dni opuszczonej opieki dziennej ( <i>day care missed</i> )	104884	1749 (1,7%)	73093	1435 (2,0%)	<b>15,1% (8,9%; 20,9%)</b>
Liczba dzieci z $\geq 1$ wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR	951	361 (38,0%)	664	292 (44,0%)	13,7% (-1,1%; 26,2%)
Liczba dzieci z $\geq 1$ receptą na antybiotyki	951	376 (39,5%)	664	261 (39,3%)	-0,6% (-18,2%; 14,3%)
Czas trwania leczenia antybiotykowego [dni]	104375	3739 (3,6%)	73112	2711 (3,7%)	3,4% (-1,5%; 8,1%)
Liczba dzieci z $\geq 1$ lekiem zażywanym z powodu chorób grypowych („ <i>flu</i> ” illness)*	951	482 (50,7%)	664	361 (54,4%)	6,8% (-7,1%; 18,8%)
<b>2 sezon</b>					
Liczba opiekunów lub rodziców z dniem wolnym w pracy	640	82 (12,8%)	450	105 (23,3%)	<b>45,1% (26,0%; 59,4%)</b>
Liczba dni opuszczonych w pracy ( <i>paid work missed</i> )	61992	235 (0,4%)	43933	317 (0,7%)	<b>47,5% (37,6%; 55,8%)</b>
Liczba dni opuszczonej opieki dziennej ( <i>day care missed</i> )	61786	883 (1,4%)	43842	984 (2,2%)	<b>36,3% (30,2%; 41,9%)</b>
Liczba dzieci z $\geq 1$ wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR	640	84 (13,1%)	450	91 (20,2%)	<b>35,1% (11,7%; 52,3%)</b>
Liczba dzieci z $\geq 1$ receptą na antybiotyki	640	148 (23,1%)	450	145 (32,2%)	<b>28,2% (9,1%; 43,3%)</b>
Czas trwania leczenia antybiotykowego [dni]	61915	1428 (2,3%)	43933	1333 (3,0%)	<b>24,0% (18,0%; 29,5%)</b>



Punkt końcowy efektywności	TLAIV		PBO		VE (95% CI)
	N <sup>^</sup>	n <sup>^^</sup> (%)	N <sup>^</sup>	n <sup>^^</sup> (%)	
Liczba dzieci z $\geq 1$ lekiem zażywanym z powodu chorób grypowych („flu” illness)*	640	264 (41,3%)	450	247 (54,9%)	<b>24,8% (10,2%; 37,1%)</b>

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

<sup>^</sup> liczba dzieci lub łączna liczba dni;

<sup>^^</sup> liczba zdarzeń lub liczba dni ze zdarzeniem.

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

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

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

Tabela 84. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO (badanie Vesikari 2006); publikacja Ambrose 2014.

Punkt końcowy efektywności	TLAIV %	PBO %	Dodatkowe uwagi
<b>Sezon 1</b>			
Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem	45%	67%	-
Użycie antybiotyku	55%	42%	-
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	91%	78%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 3,1 vs 3,2
Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	55%	51%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 1,8 vs 2,3
Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska ( <i>unscheduled healthcare provider visits</i> )	55%	62%	-
AOM	18%	20%	-
Absenteizm w opiece dziennej (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	63	388	<b>p &lt; 0,001<sup>^</sup></b>
Absenteizm w pracy (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	22	219	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>Sezon 2</b>			
Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem	90%	85%	-
Użycie antybiotyku	29%	36%	-
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	86%	89%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 2,6 vs 3,6
Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	29%	44%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 2,8 vs 2,7
Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska ( <i>unscheduled healthcare provider visits</i> )	14%	34%	-
AOM	10%	15%	-
Absenteizm w opiece dziennej (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	81	983	<b>p &lt; 0,001<sup>^</sup></b>
Absenteizm w pracy (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	25	365	<b>p &lt; 0,001</b>

<sup>^</sup> redukcja w zakresie 84-92%.

Dodatkowo w publikacji *Belshe 2000a* do badania *Belshe 1998* odnaleziono informacje na temat kilku punktów końcowych dotyczących oceny efektywności. W badaniu istotną redukcję po szczepieniu

w porównaniu do dzieci niezaszczepionych stwierdzono w 1 sezonie próby w przypadku oceny wizyt u specjalisty (redukcja wyniosła 13% [ $p = 0,04$ ]), a w 2 sezonie w przypadku opuszczania dni w szkole czy opiece dziennej (redukcja wyniosła 18% [ $p = 0,01$ ]). Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 85. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO (badanie *Belshe 1998*); publikacja *Belshe 2000a*.

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

## 8.5 Bezpieczeństwo

W ośmiu badaniach porównujących TLAIV z placebo wykonano ocenę bezpieczeństwa stosowanej szczepionki. Ze względu na różną metodykę tej oceny (różny okres obserwacji po podaniu szczepionki, niejednorodne definicje ocenianych parametrów) wykonanie metaanalizy danych było utrudnione. W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki metaanaliz dla punktów końcowych możliwych do zestawienia, natomiast w dalszych rozdziałach przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa na poziomie pojedynczych badań.

### 8.5.1 Wyniki metaanaliz

W metaanalizach uwzględniono dane dla punktów końcowych zbieżnych w badaniach oceniających TLAIV vs PBO, odpowiednio po podaniu pierwszej lub drugiej dawki szczepionki w sezonie pierwszym lub dla sezonu drugiego. Z uwagi na formę raportowania danych w publikacjach źródłowych dla żadnego z punktów końcowych nie było możliwe uwzględnienie danych z badań *Bergen 2004* i *Zangwill 2001*.

Należy mieć jednak na uwadze następujące ograniczenia i założenia przyjęte w analizach:

- w badaniach uwzględnionych w analizie występowały różnice w definicji populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa:
  - w przypadku badania *Belshe 1998* nie podano w jakiej populacji prowadzono ocenę, jednak wartości zaprezentowane przez autorów publikacji odnosiły się do wszystkich dostępnych danych i jak podano pełne dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne były dla ponad 85% pacjentów;
  - w badaniu *Breiman 2009* w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali leczenie w badaniu (także pacjentów, którzy otrzymali leczenie inne niż przypisane w wyniku randomizacji); ocena bezpieczeństwa dla podania drugiej z dawek uwzględniała pacjentów, którzy otrzymali drugą dawkę tej samej interwencji co w czasie pierwszej dawki;
  - w próbach *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006a* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianej szczepionki;
  - również w próbie *Vesikari 2006* ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę, jednak w analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawkowanie (dane uwzględniono w przeprowadzonych metaanalizach) pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę TLAIV byli oceniani w ramach grupy TLAIV, natomiast w grupie PBO uwzględniano wyłącznie pacjentów otrzymujących PBO;
- badania uwzględnione w analizie różniły się pod względem okresu obserwacji dla analiz bezpieczeństwa:
  - ocena przypadków reakcji na szczepienie odbywała się w badaniu *Belshe 1998* w okresie 10 dni od po podaniu TLAIV lub PBO; w badaniach *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* przez 11 kolejnych dni od po podaniu TLAIV lub PBO; w badaniu *Vesikari 2006a* przez 21 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO;
  - ocena przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych odbywała się w badaniach *Belshe 1998* i *Vesikari 2006a* w okresie 42 dni od po podaniu TLAIV lub PBO; w badaniach *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *2007*, *Vesikari 2006* od momentu włączenia do badania do jego zakończenia;
- dla badania *Bracco 2009* uwzględniono dane z grupy PBOs, w której pacjentom podawano placebo w postaci soli fizjologicznej, co odpowiadało interwencjom otrzymywanym w grupach placebo w pozostałych próbach,

- uwzględniono dane z próby *Breiman 2009*, w której pacjentom z obu grup podawano szczepionkę doustną OPV;
- w badaniach stosowano różne definicje gorączki; z tego względu w metaanalizach przyjęto progi odcięcia dla wartości temperatury możliwe najbardziej zbliżone do wartości stosowanych w poszczególnych próbach (tj.  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ,  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ,  $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ):
  - dla wartości temperatury  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  po podaniu pierwszej dawki w pierwszym sezonie uwzględniono łącznie dane dla próby *Vesikari 2006a*, w której przyjęto punkt odcięcia  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  oraz dla badań *Breiman 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*, w których raportowano dane dla punktu odcięcia  $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$  przy czym wyniki metaanalizy bez uwzględnienia danych badania *Vesikari 2006a* podano pod odpowiednią tabelą;
  - dla wartości temperatury  $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$  po podaniu pierwszej dawki w pierwszym sezonie uwzględniono również dane dla próby *Vesikari 2006a*, w której przyjęto punkt odcięcia  $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$  przy czym wyniki metaanalizy bez uwzględnienia danych z tego badania podano pod odpowiednią tabelą.

Dane z poszczególnych prób oraz wyniki dla przeprowadzonych metaanaliz zamieszczono w odpowiednich tabelach oraz na wykresach poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

#### **Pierwszy sezon, po podaniu pierwszej dawki**

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

Podanie szczepionki TLAIV zamiast PBO związane było również ze znamienym zwiększeniem ryzyka wystąpienia gorączki z temperaturą  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , o 16%, RR = 1,16 (95% CI: 1,07; 1,26), NNH = 33 (95% CI: 22; 72),  $p = 0,0004$  (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*,  $p = 0,2905$  na podstawie danych z prób *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*). W przypadku metaanaliz wykonanych dla danych z wyższym progiem odcięcia temperatury ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$  i  $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ) różnice odnotowane pomiędzy grupami nie były znamienne.

W grupie TLAIV w porównaniu do grupy PBO istotnie statystycznie częściej odnotowywano obniżenie apetytu, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,17), NNH = 44 (95% CI: 24; 299),  $p = 0,0236$  (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu *fixed*,  $p = 0,1351$ ).

---

Kaszel występował istotnie rzadziej u pacjentów z grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RR = 0,92 (95% CI: 0,88; 0,96), NNT = 25 (95% CI: 7; 52), p = 0,0002 (metaanaliza wykonana modelem *fixed*, p = 0,2064).

Tabela 86. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; pierwszy sezon, po podaniu pierwszej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach).

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

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
Gorączka ≥37,5°C <sup>4</sup>	<i>Belshe 1998</i>	1070	161* (15%)	532	59* (11%)	<b>1,36 (1,03; 1,79)</b> p=0,0324	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNH=26 (14; 188) p=0,0234	<i>fixed;</i> p=0,2905, I <sup>2</sup> =19,5%	<b>1,16 (1,07; 1,26)</b> NNH=33 (22; 72) p=0,0004
	<i>Breiman 2009<sup>2</sup></i>	797*	181 (22,7%)	798*	178 (22,3%)	1,02 (0,85; 1,22) p=0,8467	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,8467		
	<i>Bracco 2009</i>	2127 <sup>9</sup>	366* (17,2%)	527 <sup>9</sup>	85* (16,1%)	1,07 (0,86; 1,32) p=0,5568	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,5489		
	<i>Tam 2007</i>	1770*	393 (22,2%)	1188*	209 (17,6%)	<b>1,25 (1,08; 1,45)</b> p=0,0037	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b> NNH=23 (14; 66) p=0,0028		
	<i>Vesikari 2006</i>	919	294 (32,0%)	601*	167 (27,8%)	1,15 (0,98; 1,35) p=0,0837	0,04 (0,00; 0,09) p=0,0784		
Gorączka ≥38°C <sup>4,5</sup>	<i>Breiman 2009<sup>2</sup></i>	789*	56 (7,1%)	800*	52 (6,5%)	1,09 (0,76; 1,57)* p=0,6362*	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6361	<i>fixed;</i> p=0,8604, I <sup>2</sup> =0,0%	1,08 (0,90; 1,29) p=0,3986
	<i>Tam 2007</i>	1776*	87 (4,9%)	1171	48 (4,1%)	1,20 (0,85; 1,69) p=0,3108	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,3011		
	<i>Vesikari 2006</i>	890*	65 (7,3%)	575*	42 (7,3%)	1,00 (0,69; 1,45) p=0,9994	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9994		
	<i>Vesikari 2006a</i>	84*	43 (51,2%)	86*	44 (51,2%)	1,00 (0,75; 1,34) p=0,9971	0,00 (-0,15; 0,15) p=0,9971		
Gorączka ≥40,0°C <sup>4,6</sup>	<i>Breiman 2009<sup>2</sup></i>	818* <sup>2</sup>	0 (0,0%)	800*	4 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,02) p=0,1363	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,0719	<i>fixed;</i> p=0,1488, I <sup>2</sup> =43,9%	0,74 (0,36; 1,54) p=0,4247
	<i>Tam 2007</i>	1667*	5 (0,3%)	1000*	2 (0,2%)	1,50 (0,29; 7,72) p=0,6277	0,00 (0,00; 0,00) p=0,6077		
	<i>Vesikari 2006</i>	889*	8 (0,9%)	500*	2 (0,4%)	2,25 (0,48; 10,55) p=0,3039	0,00 (0,00; 0,01) p=0,2387		



AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
Zmniejszona aktywność (apatia) <sup>7</sup>	<i>Vesikari 2006a</i>	75*	3 (4,0%)	77*	8 (10,4%)	0,39 (0,11; 1,40) p=0,1464	-0,06 (-0,15; 0,02) p=0,1235	<i>random;</i> p=0,0599, I <sup>2</sup> =55,8%	1,12 (0,97; 1,29) p=0,1292
	<i>Belshe 1998</i>	1070	171* (16%)	532	64* (12%)	<b>1,33 (1,02; 1,74)</b> p=0,0376	<b>0,04 (0,00; 0,07)</b> NNH=26 (14; 238) p=0,0283		
	<i>Breiman 2009<sup>2</sup></i>	816*	120 (14,7%)	827*	143 (17,3%)	0,85 (0,68; 1,06) p=0,1537	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,1526		
	<i>Bracco 2009</i>	2127 <sup>9</sup>	389* (18,3%)	527 <sup>9</sup>	90* (17,1%)	1,07 (0,87; 1,32) p=0,5196	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,5107		
	<i>Tam 2007</i>	1851*	248 (13,4%)	1243*	133 (10,7%)	<b>1,25 (1,03; 1,53)</b> p=0,0260	<b>0,03 (0,00; 0,05)</b> NNH=38 (20; 262) p=0,0224		
	<i>Vesikari 2006</i>	929*	224 (24,1%)	641*	132 (20,6%)	1,17 (0,97; 1,42) p=0,1038	0,04 (-0,01; 0,08) p=0,0979		
Ból głowy <sup>8</sup>	<i>Vesikari 2006</i>	240*	36 (15,0%)	169*	15 (8,9%)	1,69 (0,96; 2,99) p=0,0708	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0540	<i>fixed;</i> p=0,8205, I <sup>2</sup> =0,0%	1,65 (0,97; 2,80) p=0,0643
	<i>Vesikari 2006a</i>	89*	4 (4,5%)	94*	3 (3,2%)	1,41 (0,32; 6,12) p=0,6478	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,6473		
Ból gardła <sup>8</sup>	<i>Vesikari 2006</i>	875*	98 (11,2%)	610*	72 (11,8%)	0,95 (0,71; 1,26) p=0,7193	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7205	<i>fixed;</i> p=0,8604, I <sup>2</sup> =0,0%	0,94 (0,72; 1,23) p=0,6517
	<i>Vesikari 2006a</i>	92*	11 (12,0%)	96*	13 (13,5%)	0,88 (0,42; 1,87) p=0,7450	-0,02 (-0,11; 0,08) p=0,7444		
Kaszel	<i>Breiman 2009<sup>2</sup></i>	818*	374 (45,7%)	825*	402 (48,7%)	0,94 (0,85; 1,04) p=0,2227	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,2221		

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
	<i>Bracco 2009</i>	2127 <sup>9</sup>	1070* (50,3%)	527 <sup>9</sup>	307* (58,3%)	<b>0,86 (0,79; 0,94)</b> p=0,0006	<b>-0,08 (-0,13; -0,03)</b> NNH=13 (8; 31) p=0,0010	<i>fixed;</i> p=0,2064, I <sup>2</sup> =32,2%	<b>0,92 (0,88; 0,96)</b> NNT=25 (17; 52) p=0,0002
	<i>Tam 2007</i>	1848*	630 (34,1%)	1246*	481 (38,6%)	<b>0,88 (0,80; 0,97)</b> p=0,0099	<b>-0,05 (-0,08; -0,01)</b> NNH=23 (13; 96) p=0,0106		
	<i>Vesikari 2006</i>	964*	541 (56,1%)	656*	373 (56,9%)	0,99 (0,90; 1,08) p=0,7679	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7682		
	<i>Vesikari 2006a</i>	93*	47 (50,5%)	97*	49 (50,5%)	1,00 (0,76; 1,33) p=0,9976	0,00 (-0,14; 0,14) p=0,9976		
Dreszcze	<i>Vesikari 2006</i>	229*	16 (7,0%)	170*	19 (11,2%)	0,63 (0,33; 1,18) p=0,1469	-0,04 (-0,10; 0,02) p=0,1550	<i>fixed;</i> p=0,8793, I <sup>2</sup> =0,0%	0,64 (0,36; 1,13) p=0,1214
	<i>Vesikari 2006a</i>	91*	4 (4,4%)	95*	6 (6,3%)	0,70 (0,20; 2,39) p=0,5642	-0,02 (-0,08; 0,05) p=0,5599		
Ból mięśni	<i>Vesikari 2006</i>	222*	22 (9,9%)	162*	12 (7,4%)	1,34 (0,68; 2,62) p=0,3971	0,03 (-0,03; 0,08) p=0,3838	<i>fixed;</i> p=0,4989, I <sup>2</sup> =0,0%	1,23 (0,66; 2,29) p=0,5231
	<i>Vesikari 2006a</i>	87*	2 (2,3%)	91*	3 (3,3%)	0,70 (0,12; 4,07) p=0,6889	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,6858		
Drażliwość	<i>Breiman 2009<sup>2</sup></i>	817*	228 (27,9%)	826*	233 (28,2%)	0,99 (0,85; 1,16) p=0,8919	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,8919	<i>fixed;</i> p=0,5287, I <sup>2</sup> =0,0%	1,05 (0,98; 1,13) p=0,1490
	<i>Bracco 2009</i>	2127 <sup>9</sup>	596* (28,0%)	527 <sup>9</sup>	150* (28,5%)	0,98 (0,85; 1,15) p=0,8395	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,8402		
	<i>Tam 2007</i>	1846*	445 (24,1%)	1244*	265 (21,3%)	1,13 (0,99; 1,29) p=0,0705	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0667		
	<i>Vesikari 2006</i>	925*	371 (40,1%)	635*	242 (38,1%)	1,05 (0,93; 1,19) p=0,4289	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,4265		

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
Wymioty	<i>Vesikari 2006a</i>	94*	39 (41,5%)	95*	32 (33,7%)	1,23 (0,85; 1,78) p=0,2702	0,08 (-0,06; 0,22) p=0,2665	<i>fixed</i> ; p=0,2467, I <sup>2</sup> =26,2%	0,97 (0,88; 1,07) p=0,5445
	<i>Breiman 2009<sup>2</sup></i>	819*	140 (17,1%)	826*	157 (19,0%)	0,90 (0,73; 1,11) p=0,3135	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3129		
	<i>Bracco 2009</i>	2127 <sup>9</sup>	362* (17,0%)	527 <sup>9</sup>	73* (13,9%)	1,23 (0,97; 1,55) p=0,0828	0,03 (0,00; 0,07) p=0,0642		
	<i>Tam 2007</i>	1843*	282 (15,3%)	1240*	212 (17,1%)	0,89 (0,76; 1,05) p=0,1820	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,1863		
	<i>Vesikari 2006</i>	922*	153 (16,6%)	634*	109 (17,2%)	0,97 (0,77; 1,21) p=0,7566	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7573		
	<i>Vesikari 2006a</i>	95*	6 (6,3%)	95*	6 (6,3%)	1,00 (0,33; 2,99) p=1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p=1,0000		
Ból brzucha	<i>Belshe 1998</i>	1070	19 (1,8%*)	532	1 (0,2%*)	<b>9,45 (1,27; 70,38)*</b> <b>p=0,0284*</b>	<b>0,02 (0,01; 0,02)</b> <b>NNH=63 (41; 140)</b> <b>p=0,0004</b>	<i>random</i> ; p=0,0308, I <sup>2</sup> =78,5%	2,54 (0,30; 21,52) p=0,3918
	<i>Breiman 2009<sup>2</sup></i>	817*	116 (14,2%)	826*	109 (13,2%)	1,08 (0,84; 1,37) p=0,5548	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5547		
Obniżenie apetytu	<i>Breiman 2009<sup>2</sup></i>	817*	246 (30,1%)	825*	254 (30,8%)	0,98 (0,84; 1,13) p=0,7654	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7654	<i>fixed</i> ; p=0,1351, I <sup>2</sup> =46,0%	1,09 (1,01; 1,17) NNH=44 (24; 299) p=0,0236
	<i>Bracco 2009</i>	2127 <sup>9</sup>	587* (27,6%)	527 <sup>9</sup>	134* (25,4%)	1,09 (0,92; 1,28) p=0,3205	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,3082		
	<i>Tam 2007</i>	1851*	448 (24,2%)	1244*	245 (19,7%)	<b>1,23 (1,07; 1,41)</b> <b>p=0,0035</b>	<b>0,05 (0,02; 0,07)</b> <b>NNH=23 (14; 65)</b> <b>p=0,0027</b>		
	<i>Vesikari 2006</i>	950*	358 (37,7%)	643*	234 (36,4%)	1,04 (0,91; 1,18) p=0,6013	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,6000		

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	<i>Breiman 2009</i> <sup>2</sup>	817*	174 (21,3%)	824*	178 (21,6%)	0,99 (0,82; 1,19) p=0,8806	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,8806	<i>fixed</i> ; p=0,2481, I <sup>2</sup> =26,0%	1,06 (0,97; 1,15) p=0,2189
	<i>Bracco 2009</i>	2127 <sup>9</sup>	423* (19,9%)	527 <sup>9</sup>	114* (21,6%)	0,92 (0,77; 1,10) p=0,3692	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3810		
	<i>Tam 2007</i>	1854*	395 (21,3%)	1239*	228 (18,4%)	<b>1,16 (1,00; 1,34)</b> <b>p=0,0497</b>	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> <b>NNH=35 (18; 1919)</b> <b>p=0,0460</b>		
	<i>Vesikari 2006</i>	839*	224 (26,7%)	570*	134 (23,5%)	1,14 (0,94; 1,37) p=0,1794	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,1733		
	<i>Vesikari 2006a</i>	95*	13 (13,7%)	95*	16 (16,8%)	0,81 (0,41; 1,59) p=0,5462	-0,03 (-0,13; 0,07) p=0,5447		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

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

5 w badaniu *Breiman 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* ≥ 38,6 °C; w badaniu *Vesikari 2006a* ≥ 38°C; nieuwzględnienie w metaanalizie danych z próby *Vesikari 2006a* nie wpływa istotnie na kierunek efektu, RR = 1,10 (95% CI: 0,89; 1,35), p = 0,3697 (metaanaliza wykonana za pomocą modelu *fixed*, p = 0,7888, I<sup>2</sup> = 0,0%);

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

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

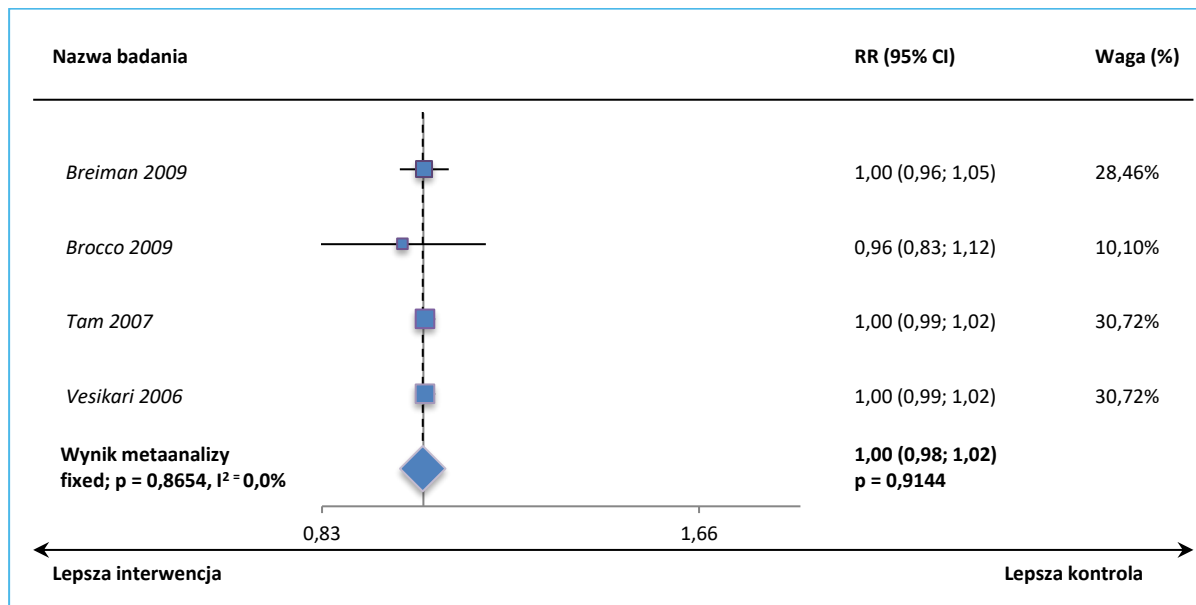
8 w badaniu *Vesikari 2006* podano, że nie wszystkie dzieci były w stanie zwerbalizować oceniany objaw;

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

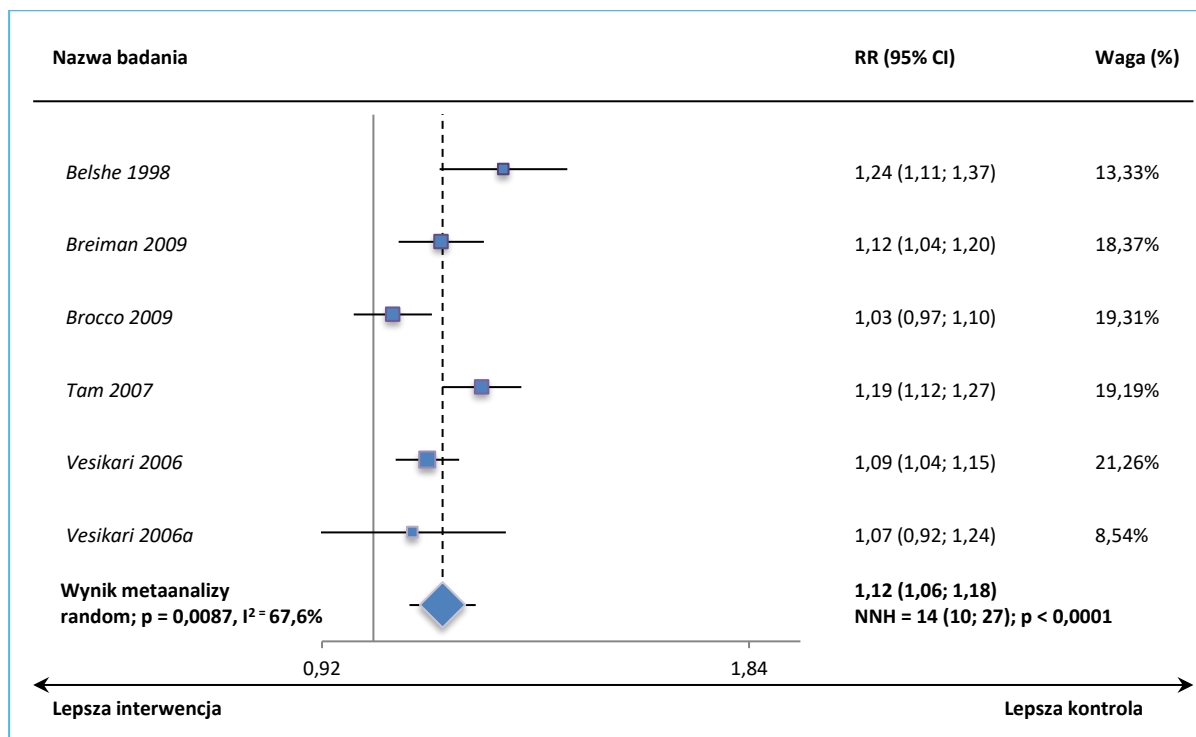
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

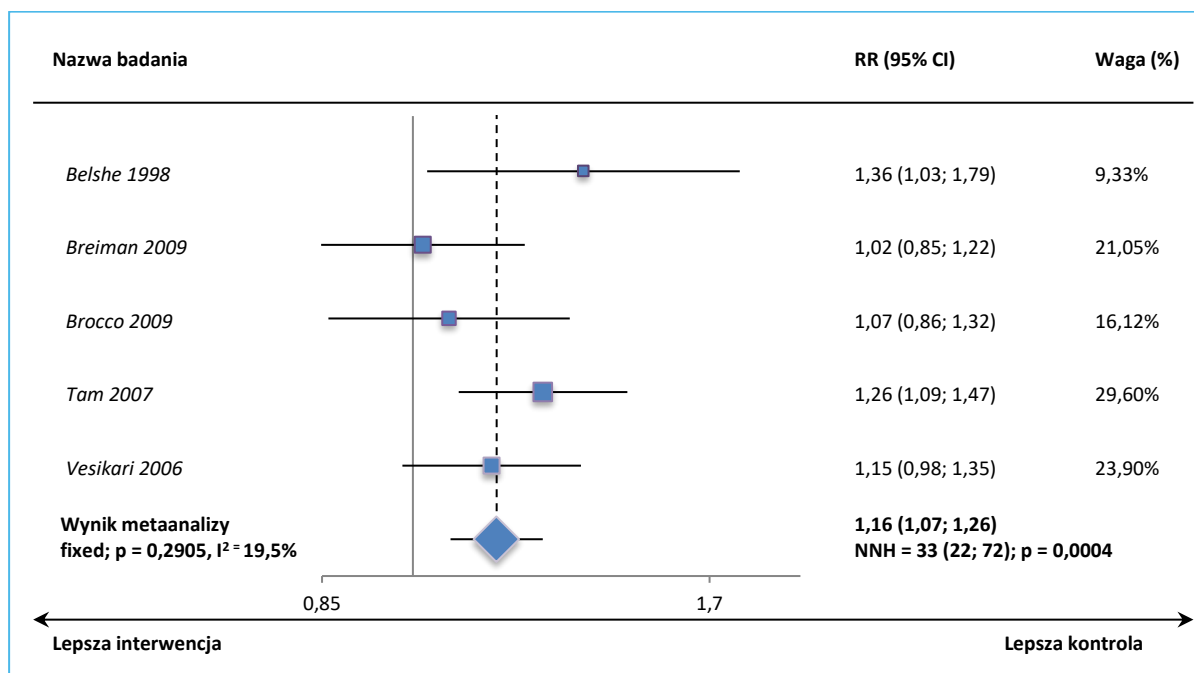
Wykres 44. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



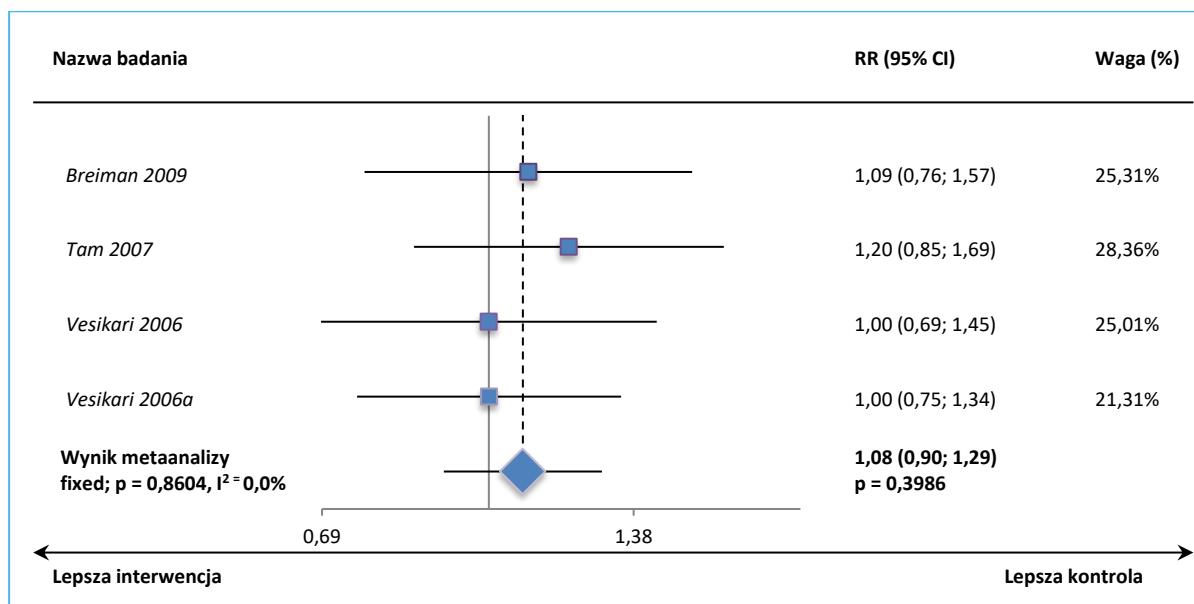
Wykres 45. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



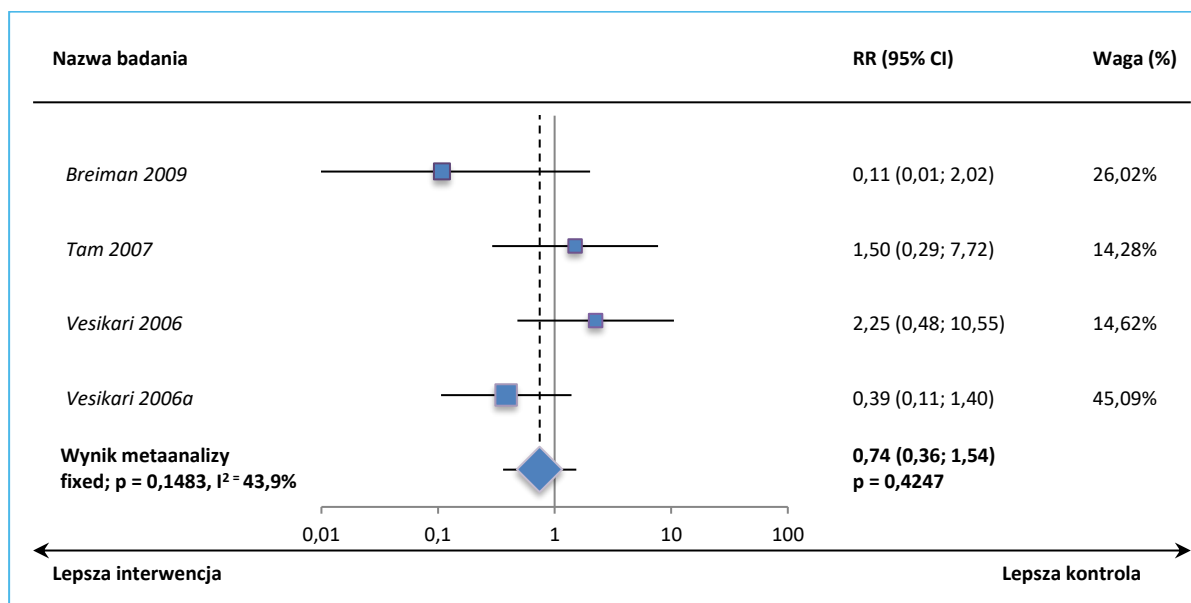
Wykres 46. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



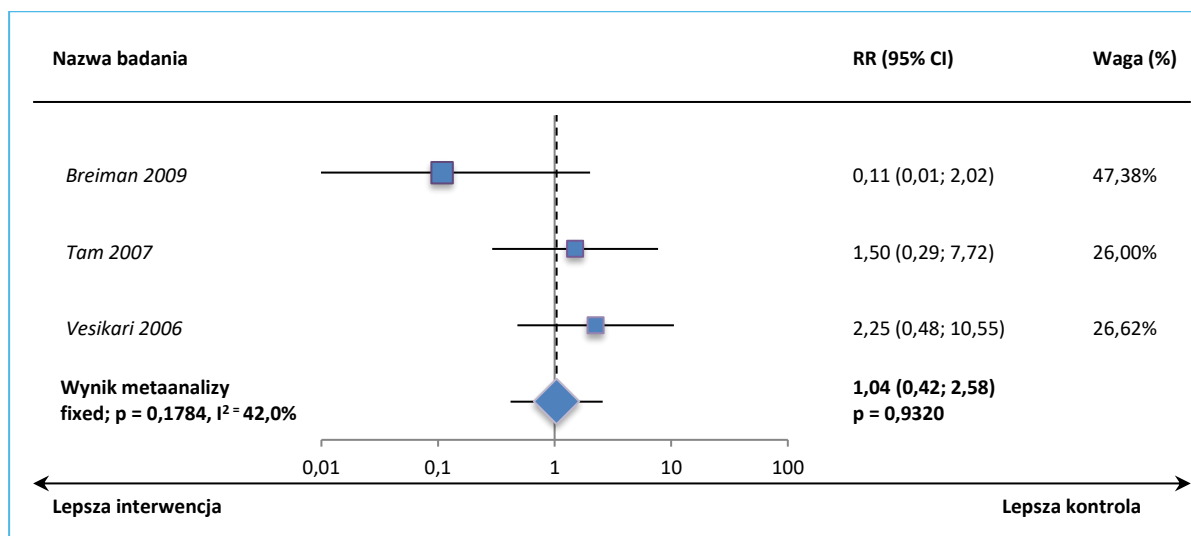
Wykres 47. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



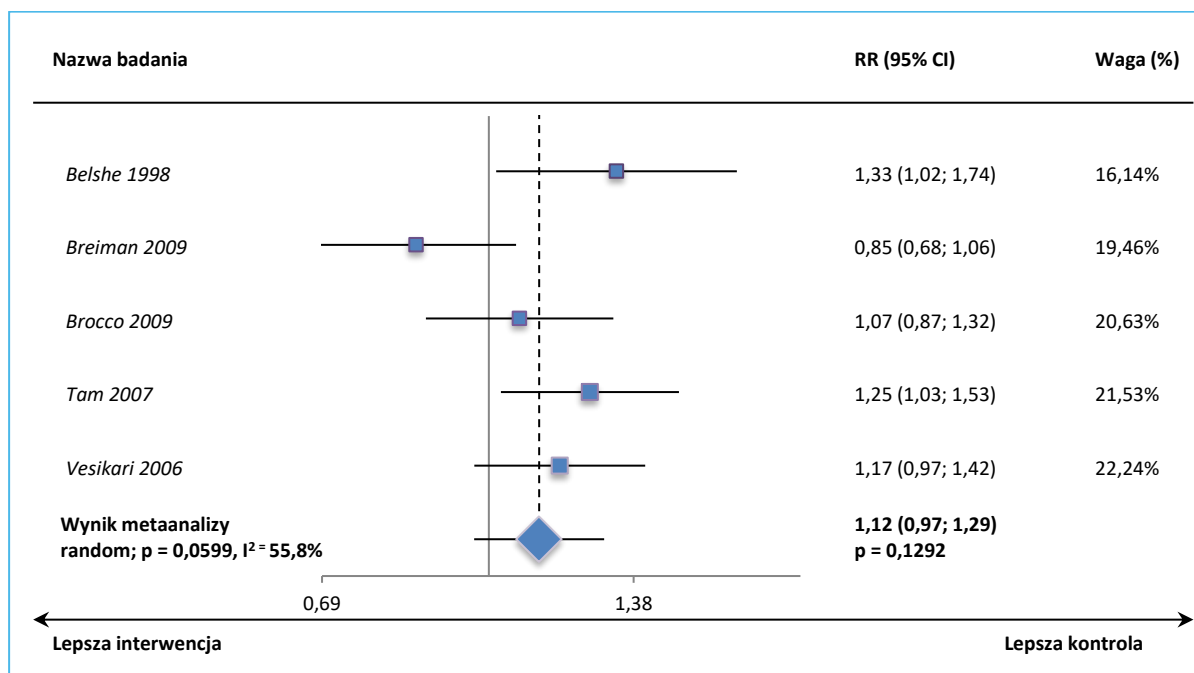
Wykres 48. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



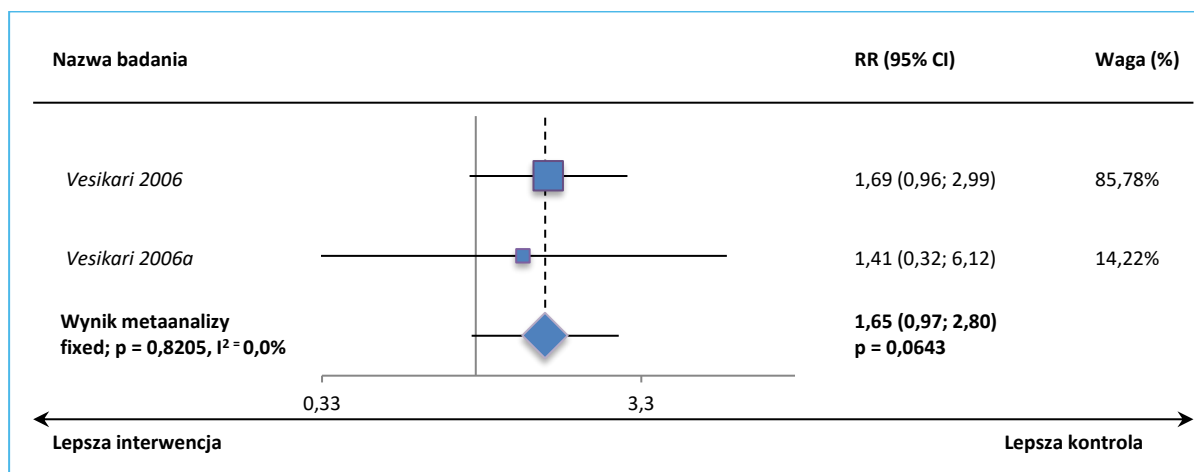
Wykres 49. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



Wykres 50. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia aktywności (apatii) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).

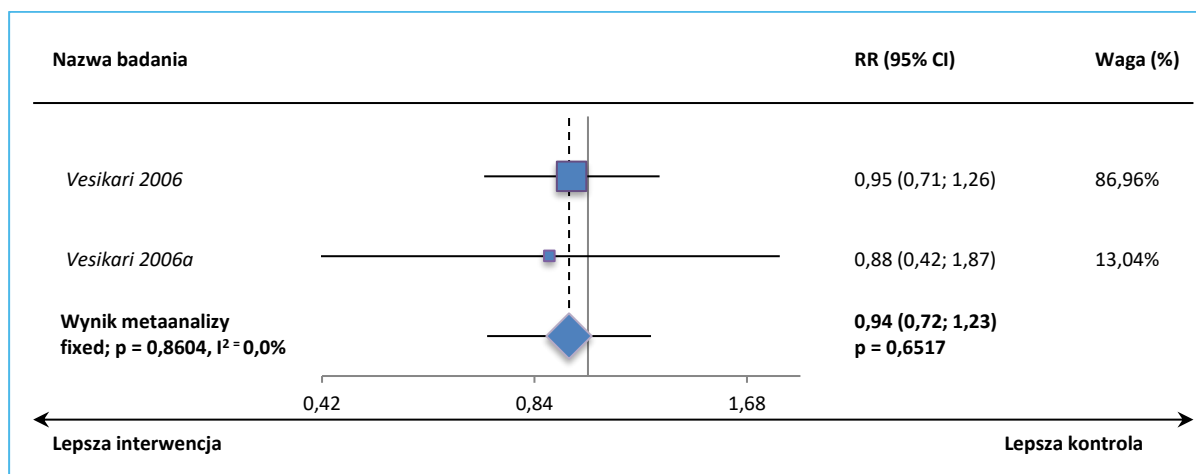


Wykres 51. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu głowy w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).

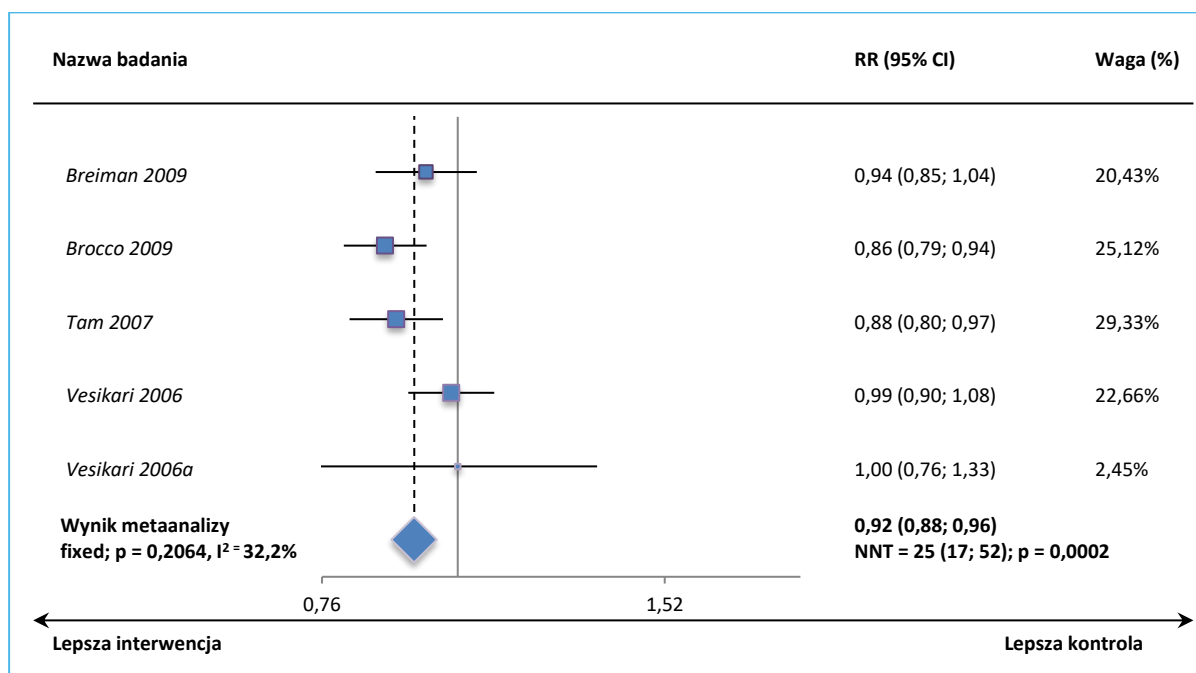




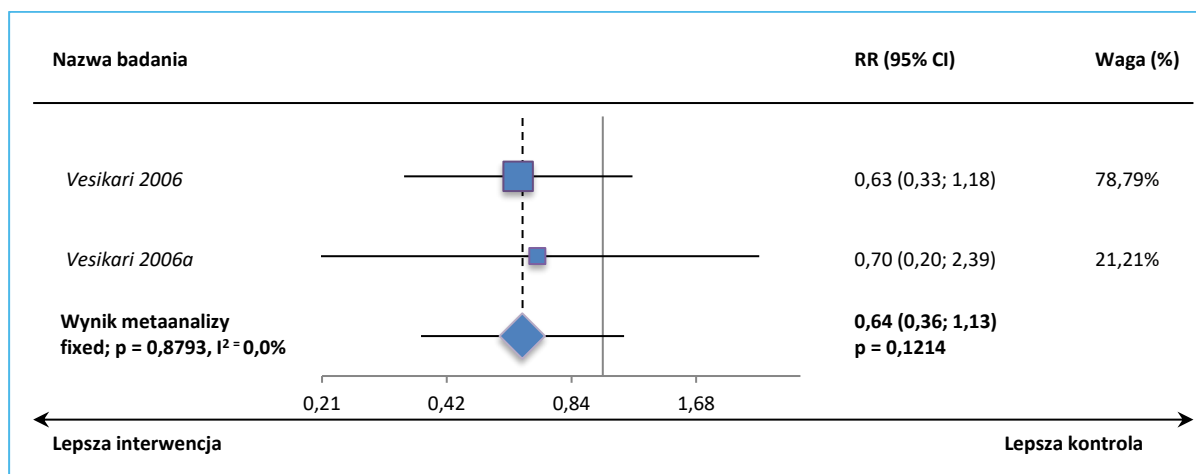
Wykres 52. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu gardła w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



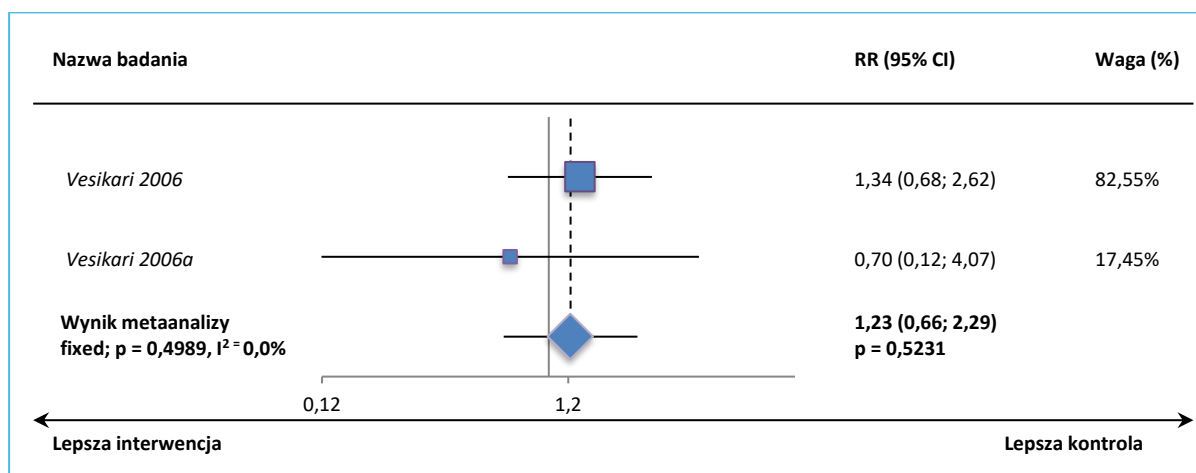
Wykres 53. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Brocco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



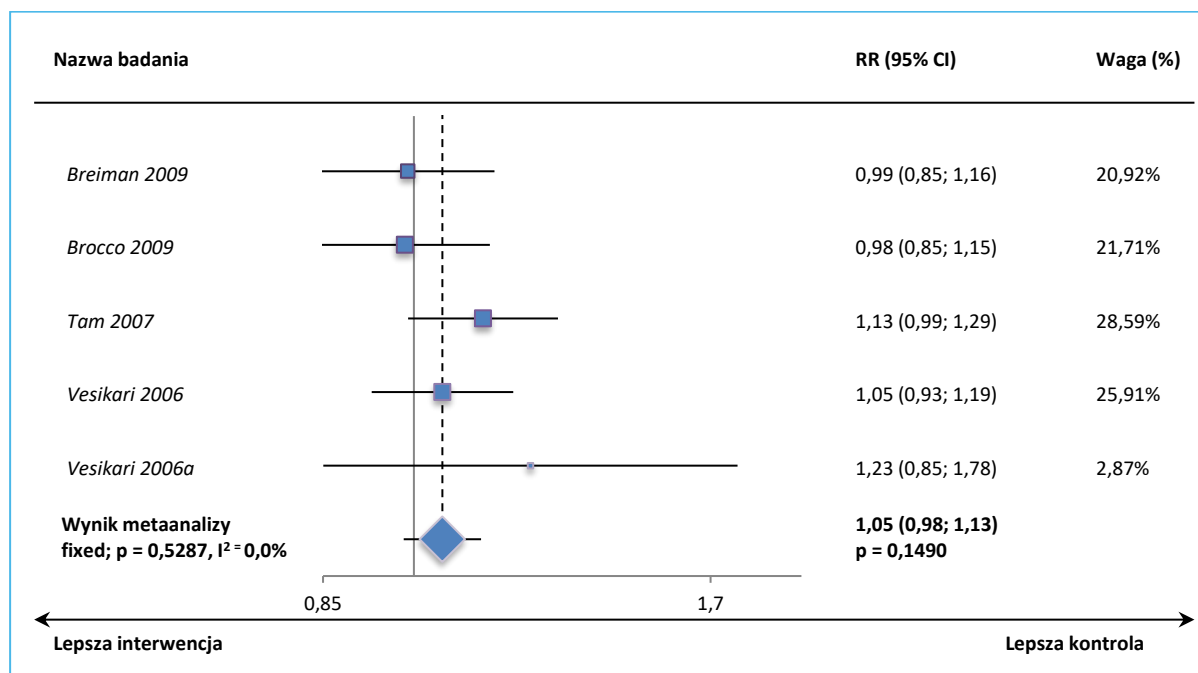
Wykres 54. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia dreszczy w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



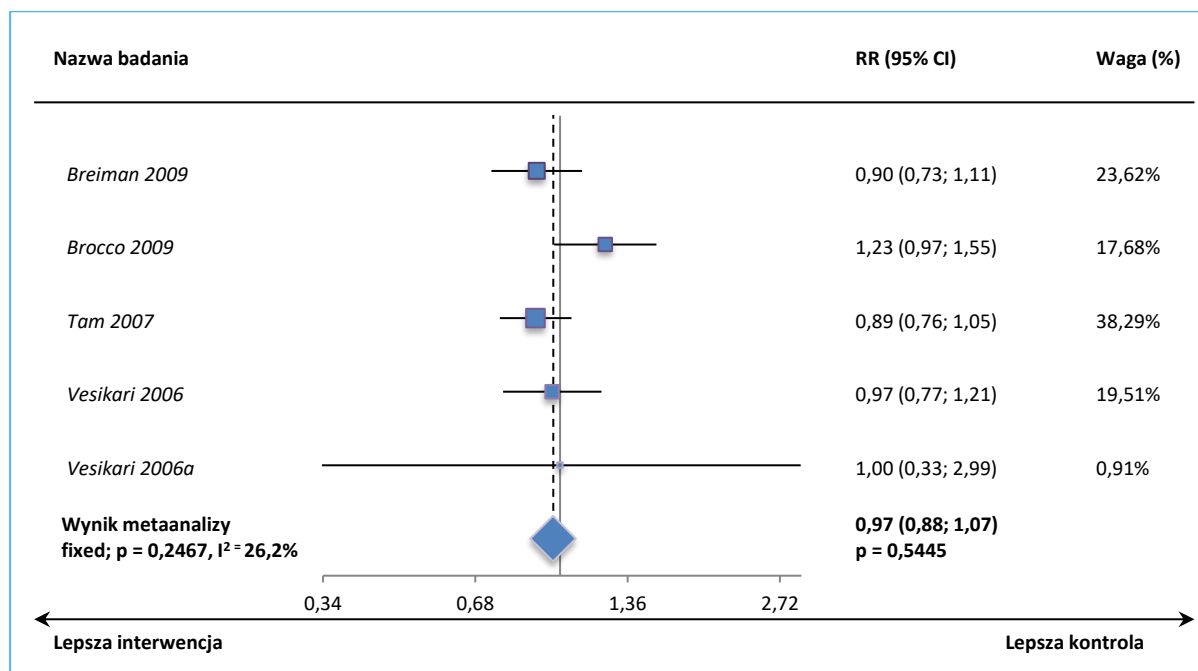
Wykres 55. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu mięśni w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



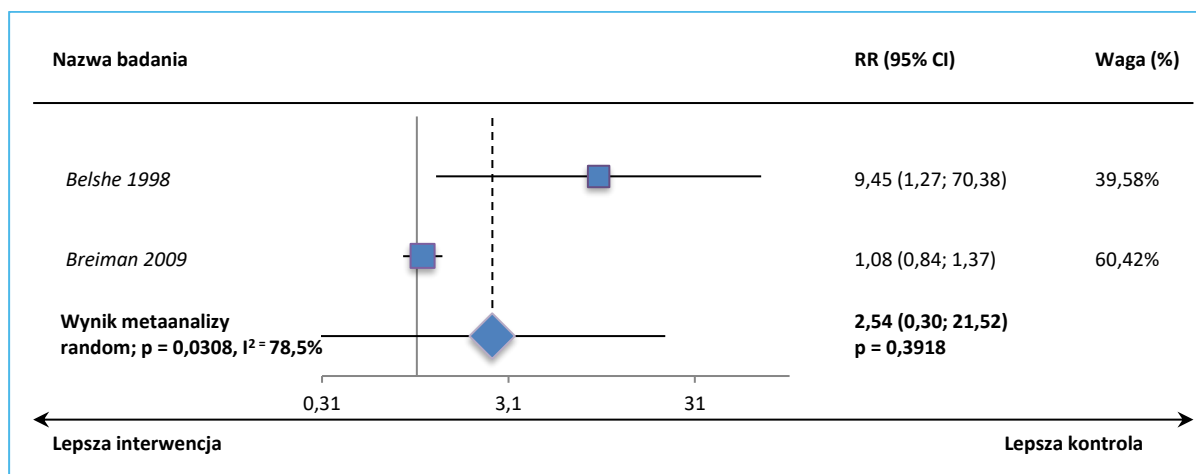
Wykres 56. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Breiman 2009, Brocco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a).



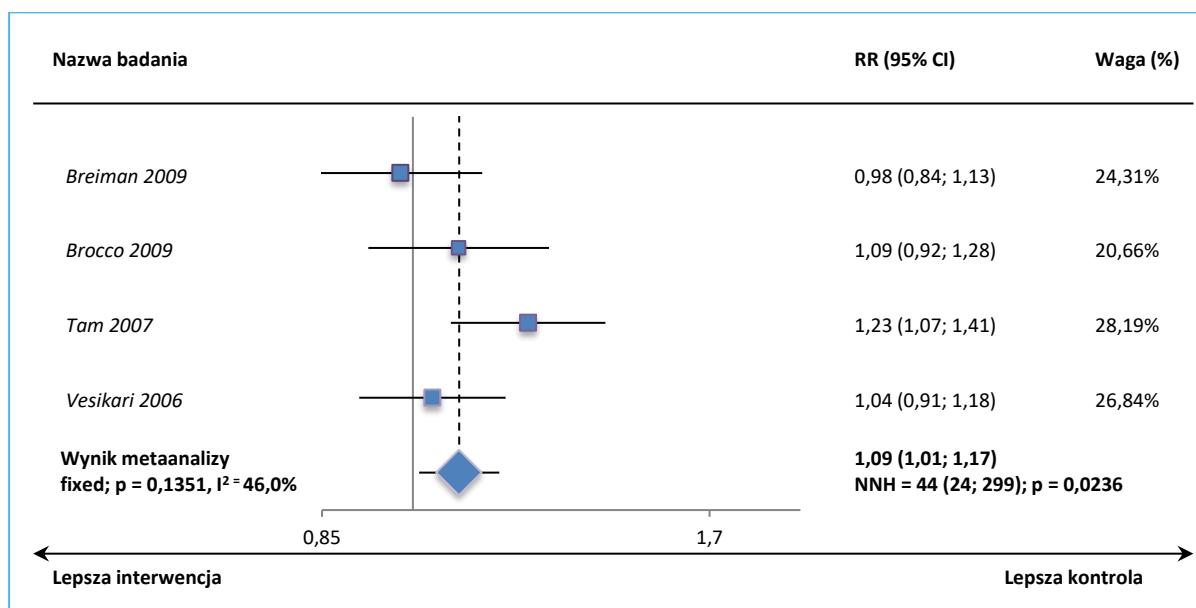
Wykres 57. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Breiman 2009, Brocco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a).



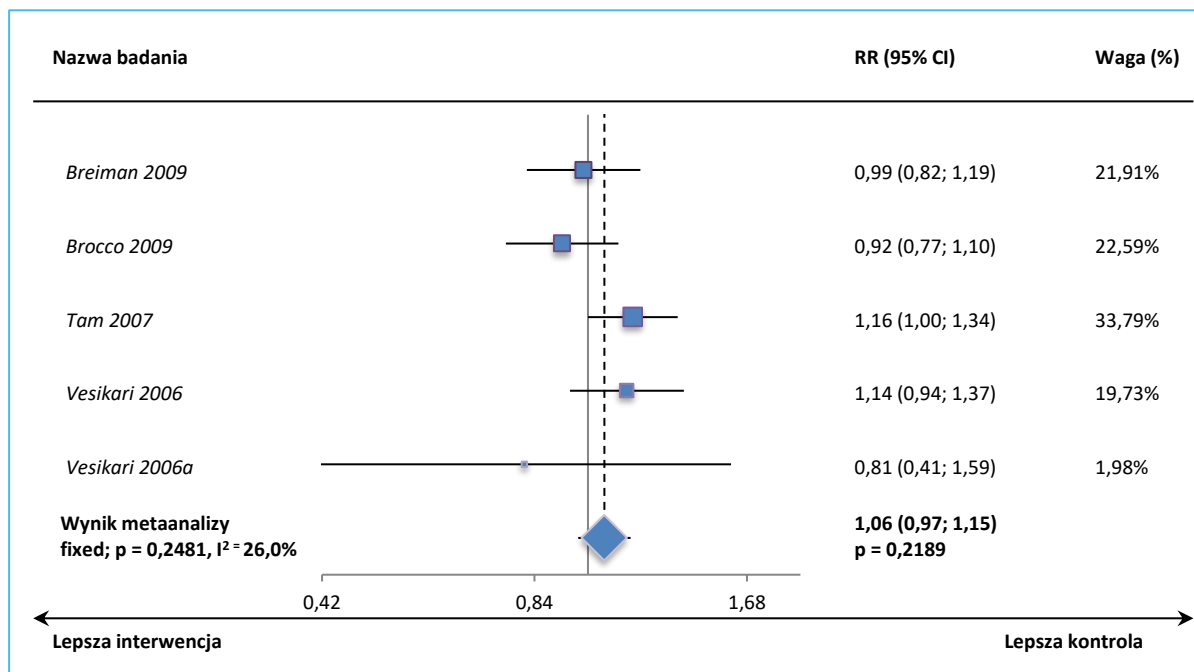
Wykres 58. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu brzucha w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Belshe 1998, Breiman 2009*).



Wykres 59. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Belshe 1998, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



Wykres 60. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności zastosowania leków przeciwgorączkowych w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a*).



#### Pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki

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

Tabela 87. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach).

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

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
Gorączka ≥37,5°C <sup>4</sup>	<i>Bracco 2009</i>	964 <sup>6</sup>	189* (19,6%)	1447 <sup>6</sup>	242* (16,7%)	1,17 (0,99; 1,39) p=0,0700	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0738	<i>fixed</i> ; p=0,3127, I <sup>2</sup> =15,8%	1,03 (0,94; 1,12) p=0,5703
	<i>Breiman 2009</i> <sup>2</sup>	730*	143 (19,6%)	752*	155 (20,6%)	0,95 (0,78; 1,16) p=0,6235	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6233		
	<i>Tam 2007</i>	1586*	241 (15,2%)	1093*	164 (15,0%)	1,01 (0,84; 1,22) p=0,8922	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,8921		
	<i>Vesikari 2006</i>	824*	257 (31,2%)	554*	180 (32,5%)	0,96 (0,82; 1,12) p=0,6101	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,6114		
Gorączka ≥38°C <sup>4,5</sup>	<i>Breiman 2009</i> <sup>2</sup>	724*	55 (7,6%)	755*	40 (5,3%)	1,43 (0,97; 2,13) p=0,0732	0,02 (0,00; 0,05) p=0,0721	<i>fixed</i> ; p=0,3758, I <sup>2</sup> =0,0%	1,13 (0,92; 1,39) p=0,2376
	<i>Tam 2007</i>	1600*	64 (4,0%)	1079*	41 (3,8%)	1,05 (0,72; 1,55) p=0,7935	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,7924		
	<i>Vesikari 2006</i>	809*	89 (11,0%)	537*	58 (10,8%)	1,02 (0,75; 1,39) p=0,9081	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,9079		
Gorączka ≥40,0°C <sup>4</sup>	<i>Breiman 2009</i> <sup>2</sup>	753* <sup>3</sup>	1 (0,1%)	769* <sup>3</sup>	4 (0,5%)	0,26 (0,03; 2,28) p=0,2215	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,1837	<i>fixed</i> ; p=0,6500, I <sup>2</sup> =0,0%	0,62 (0,26; 1,49) p=0,2863
	<i>Tam 2007</i>	1667*	5 (0,3%)	1000*	4 (0,4%)	0,75 (0,20; 2,79) p=0,6673	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,6772		
	<i>Vesikari 2006</i>	800*	4 (0,5%)	500*	3 (0,6%)	0,83 (0,19; 3,71) p=0,8108	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8144		
Kaszel	<i>Breiman 2009</i> <sup>2</sup>	752*	319 (42,4%)	769*	333 (43,3%)	0,98 (0,87; 1,10) p=0,7280	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7280	<i>fixed</i> ; p=0,9080, I <sup>2</sup> =0,0%	1,00 (0,95; 1,05) p=0,9941
	<i>Bracco 2009</i>	964 <sup>6</sup>	475* (49,3%)	1447 <sup>6</sup>	725* (50,1%)	0,98 (0,91; 1,07) p=0,6902	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6897		
	<i>Tam 2007</i>	1656*	568 (34,3%)	1116*	374 (33,5%)	1,02 (0,92; 1,14) p=0,6683	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6676		

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
Drażliwość	Vesikari 2006	878*	498 (56,7%)	597*	334 (55,9%)	1,01 (0,93; 1,11) p=0,7691	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,7688	<i>fixed</i> ; p=0,5609, I <sup>2</sup> =0,0%	1,02 (0,94; 1,11) p=0,6644
	Breiman 2009 <sup>2</sup>	753*	137 (18,2%)	766*	154 (20,1%)	0,90 (0,74; 1,11) p=0,3445	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3438		
	Bracco 2009	964 <sup>6</sup>	215* (22,3%)	1447 <sup>6</sup>	297* (20,5%)	1,09 (0,93; 1,27) p=0,2949	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,2986		
	Tam 2007	1656*	260 (15,7%)	1113*	167 (15,0%)	1,05 (0,87; 1,25) p=0,6194	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6178		
	Vesikari 2006	844*	266 (31,5%)	565*	178 (31,5%)	1,00 (0,85; 1,17) p=0,9962	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9962		
Wymioty	Breiman 2009 <sup>2</sup>	754*	101 (13,4%)	767*	99 (12,9%)	1,04 (0,80; 1,34) p=0,7784	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,7784	<i>fixed</i> ; p=0,9895, I <sup>2</sup> =0,0%	1,02 (0,91; 1,14) p=0,7938
	Bracco 2009	964 <sup>6</sup>	141* (14,6%)	1447 <sup>6</sup>	213* (14,7%)	0,99 (0,82; 1,21) p=0,9493	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9493		
	Tam 2007	1653*	195 (11,8%)	1114*	127 (11,4%)	1,03 (0,84; 1,28) p=0,7499	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7491		
	Vesikari 2006	824*	112 (13,6%)	566*	77 (13,6%)	1,00 (0,76; 1,31) p=0,9949	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9949		
Zmniejszona aktywność (apatia)	Breiman 2009 <sup>2</sup>	752*	88 (11,7%)	422*	49 (11,6%)	1,01 (0,73; 1,40) p=0,9629	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9629	<i>fixed</i> ; p=0,9646, I <sup>2</sup> =0,0%	0,99 (0,88; 1,11) p=0,8050
	Bracco 2009	964 <sup>6</sup>	125* (13,0%)	1447 <sup>6</sup>	187* (12,9%)	1,00 (0,81; 1,24) p=0,9751	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9751		
	Tam 2007	1663*	133 (8,0%)	1116*	96 (8,6%)	0,93 (0,72; 1,20) p=0,5698	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,5724		
	Vesikari 2006	821*	202 (24,6%)	569*	140 (24,6%)	1,00 (0,83; 1,21) p=0,9999	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9999		

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie



AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
Obniżenie apetytu	<i>Breiman 2009</i> <sup>2</sup>	752*	182 (24,2%)	767*	168 (21,9%)	1,10 (0,92; 1,33) p=0,2878	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,2875	<i>random</i> ; p=0,0419, I <sup>2</sup> =63,5%	1,03 (0,90; 1,18) p=0,6409
	<i>Bracco 2009</i>	964 <sup>6</sup>	242* (25,1%)	1447 <sup>6</sup>	308* (21,3%)	<b>1,18 (1,02; 1,37)</b> <b>p=0,0282</b>	<b>0,04 (0,00; 0,07)</b> <b>NNH=27 (14; 276)</b> <b>p=0,0303</b>		
	<i>Tam 2007</i>	1657*	275 (16,6%)	1120*	214 (19,1%)	0,87 (0,74; 1,02) p=0,0878	-0,03 (-0,05; 0,00) p=0,0916		
	<i>Vesikari 2006</i>	869*	293 (33,7%)	582*	196 (33,7%)	1,00 (0,86; 1,16) p=0,9874	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9874		
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	<i>Breiman 2009</i> <sup>2</sup>	753*	125 (16,6%)	770*	144 (18,7%)	0,89 (0,71; 1,10) p=0,2829	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,2819	<i>fixed</i> ; p=0,2393, I <sup>2</sup> =28,8%	0,99 (0,90; 1,09) p=0,8448
	<i>Bracco 2009</i>	964 <sup>6</sup>	176* (18,3%)	1447 <sup>6</sup>	229* (15,8%)	1,15 (0,96; 1,38) p=0,1172	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1218		
	<i>Tam 2007</i>	1650*	231 (14,0%)	1116*	163 (14,6%)	0,96 (0,80; 1,15) p=0,6546	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6558		
	<i>Vesikari 2006</i>	795*	213 (26,8%)	516*	147 (28,5%)	0,94 (0,79; 1,12) p=0,5006	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,5031		

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

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

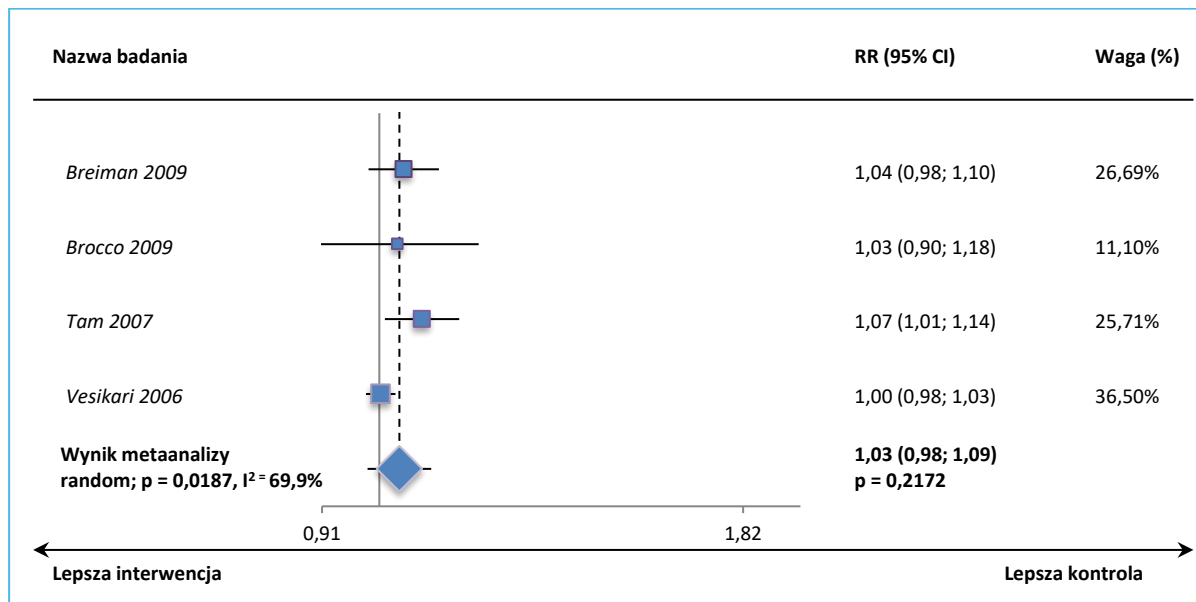
3 w badaniach *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Vesikari 2006a*: wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa; w badaniach *Tam 2007* i *Vesikari 2006*: katar lub wydzielina z nosa;

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

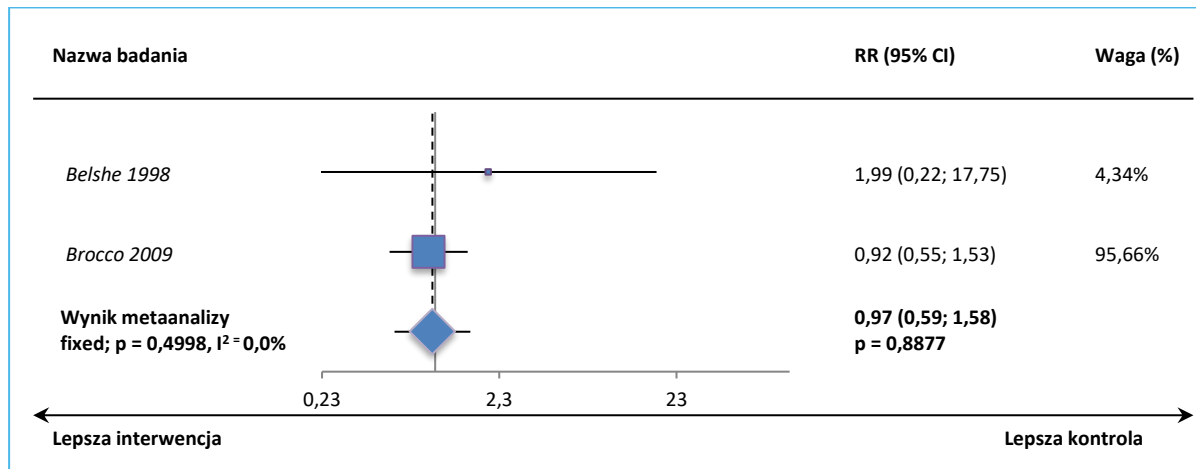
5 w badaniu *Breiman 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* ≥ 38,6 °C; w badaniu *Vesikari 2006a* ≥ 38°C;

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

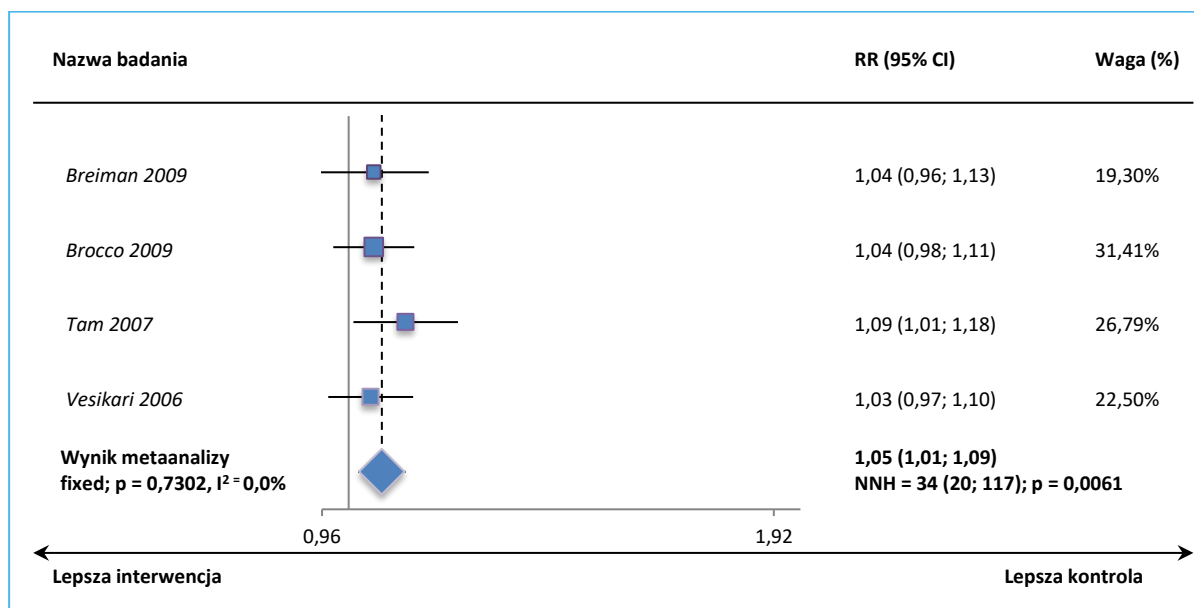
Wykres 61. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Brocco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



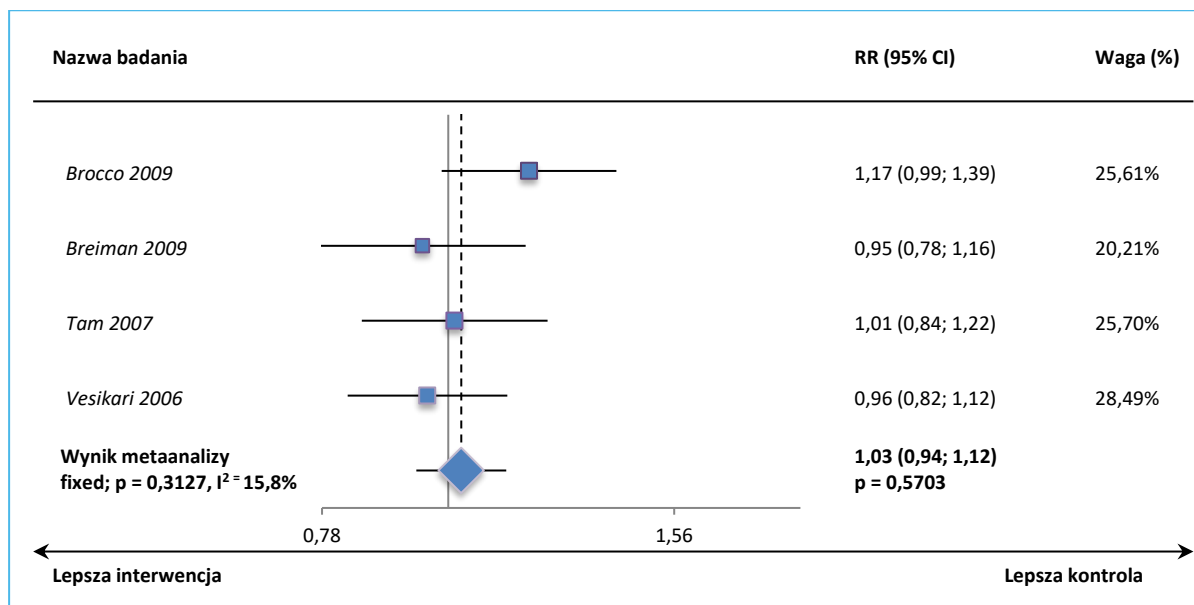
Wykres 62. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia SAEs w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Belshe 1998, Brocco 2009*).



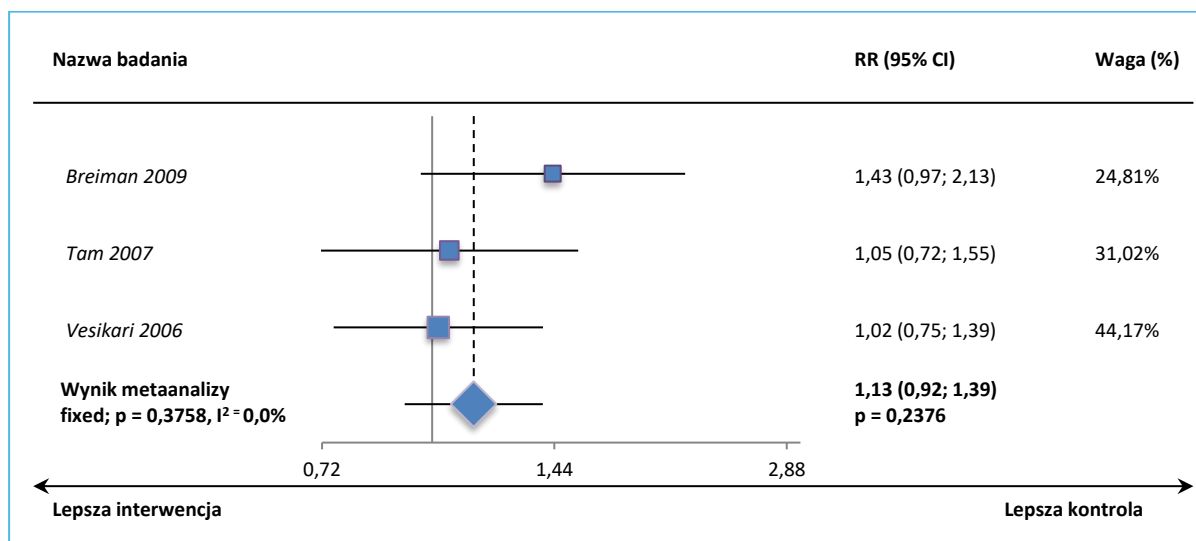
Wykres 63. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



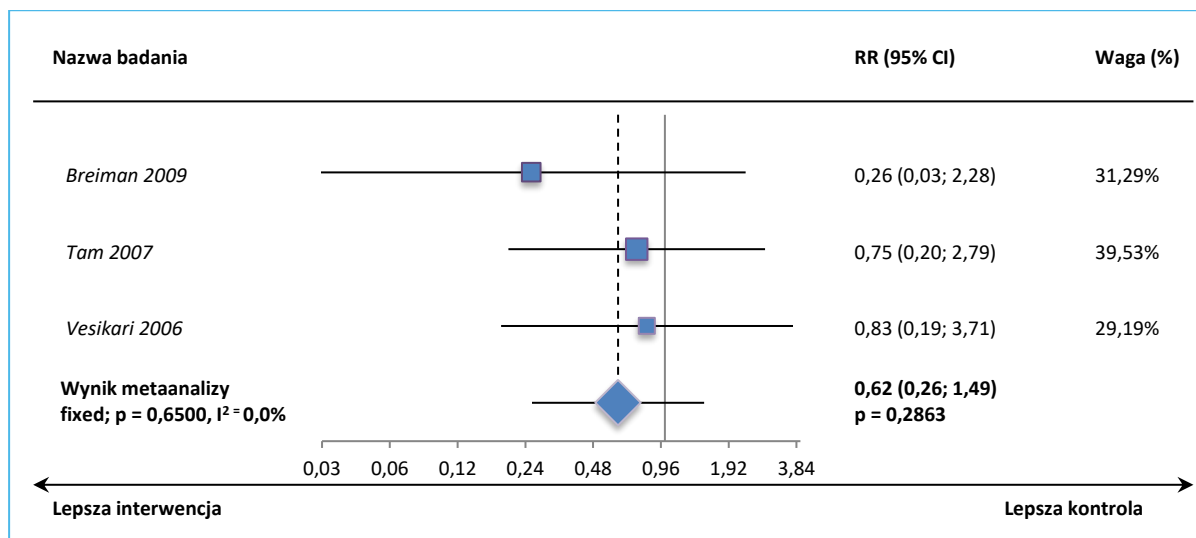
Wykres 64. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



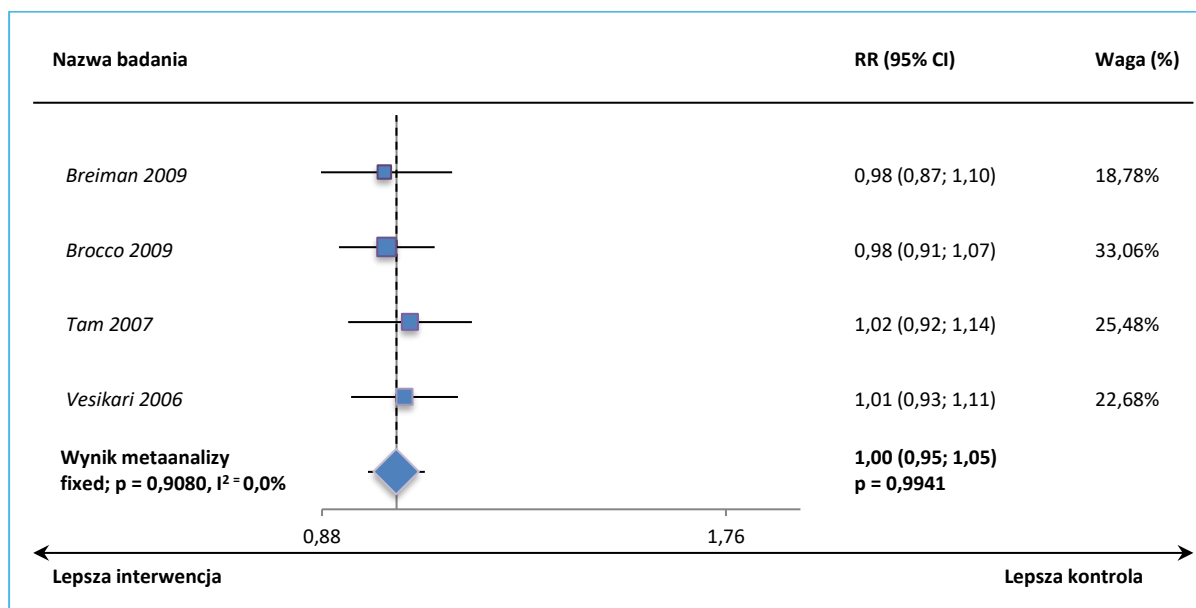
Wykres 65. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



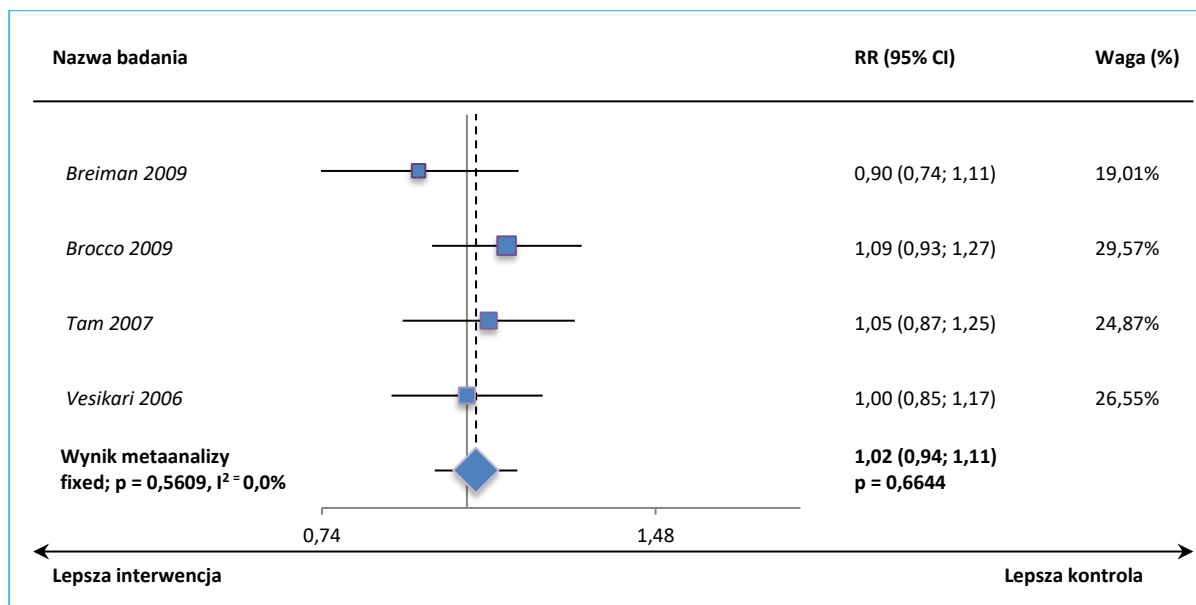
Wykres 66. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



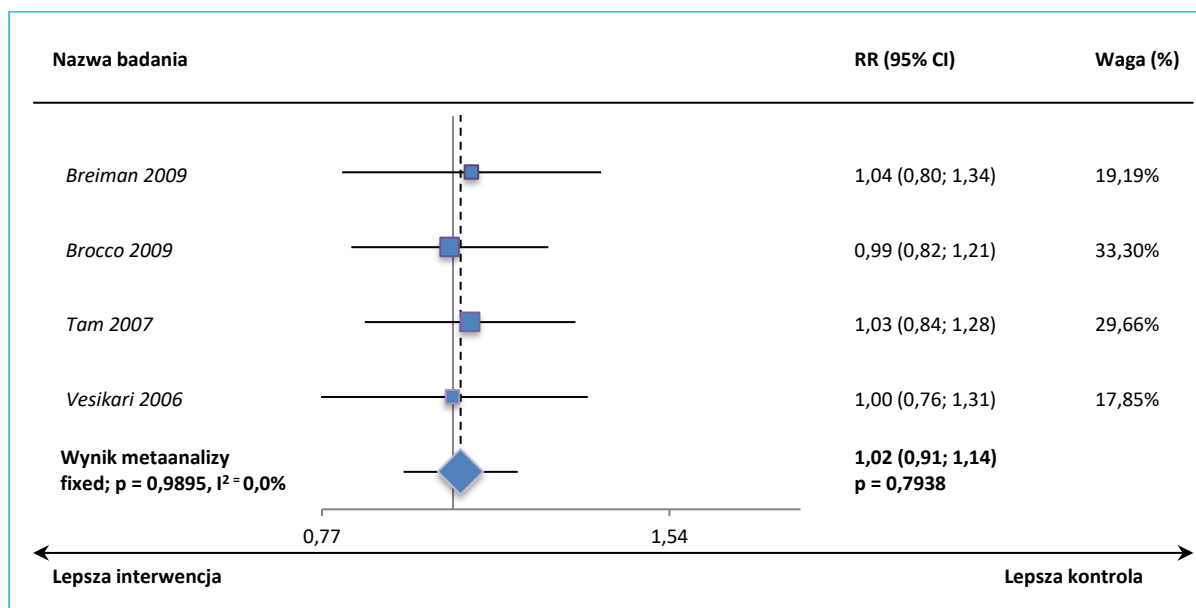
Wykres 67. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



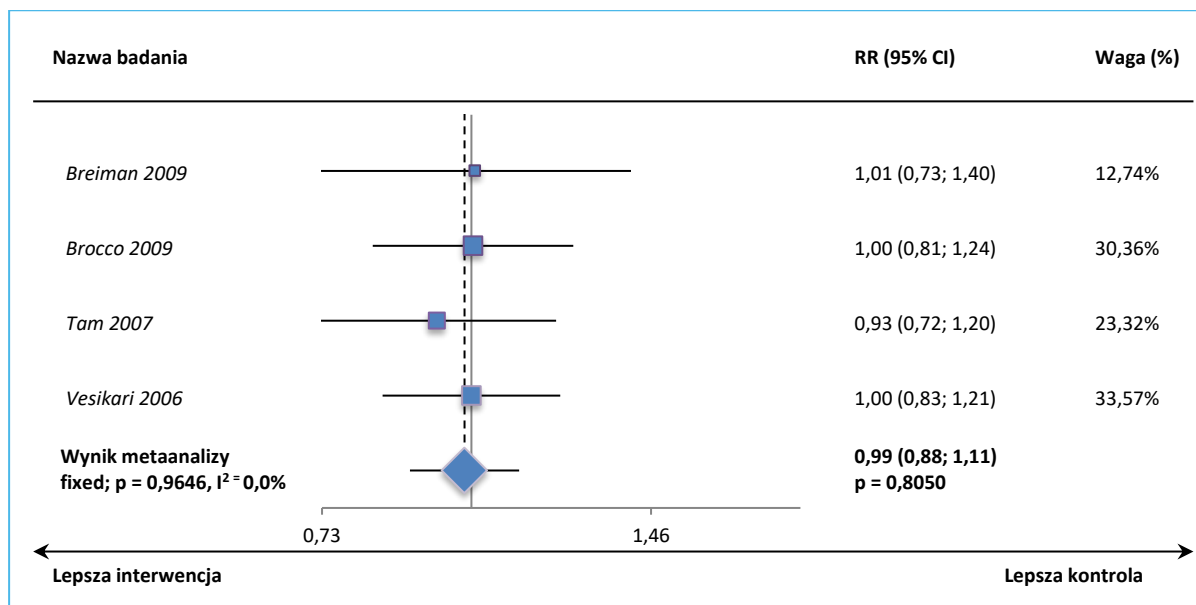
Wykres 68. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



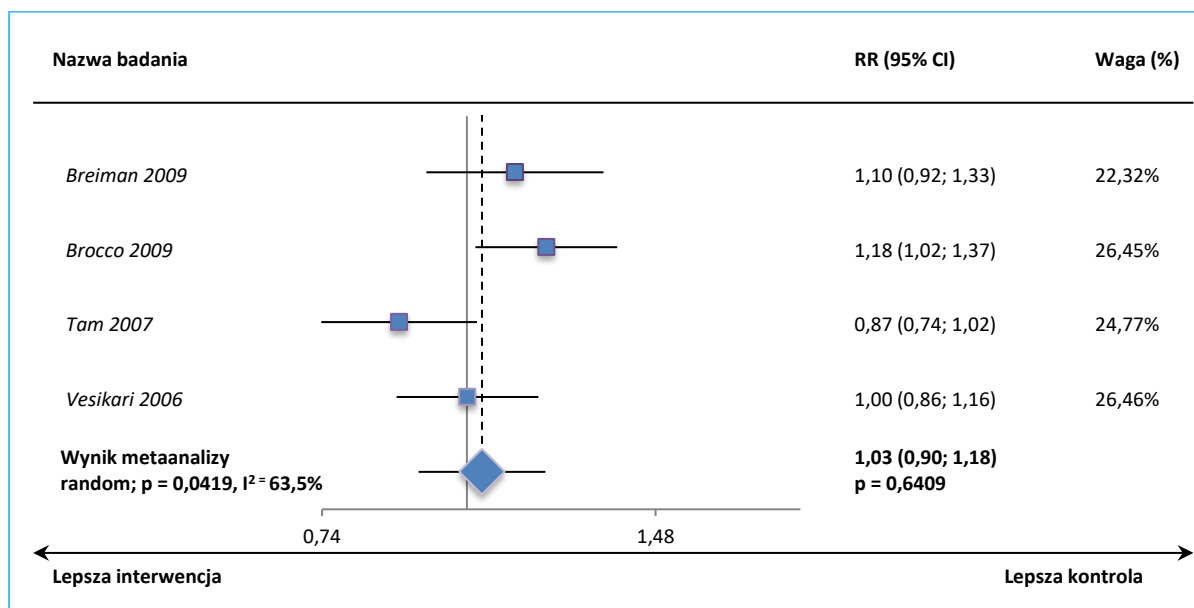
Wykres 69. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



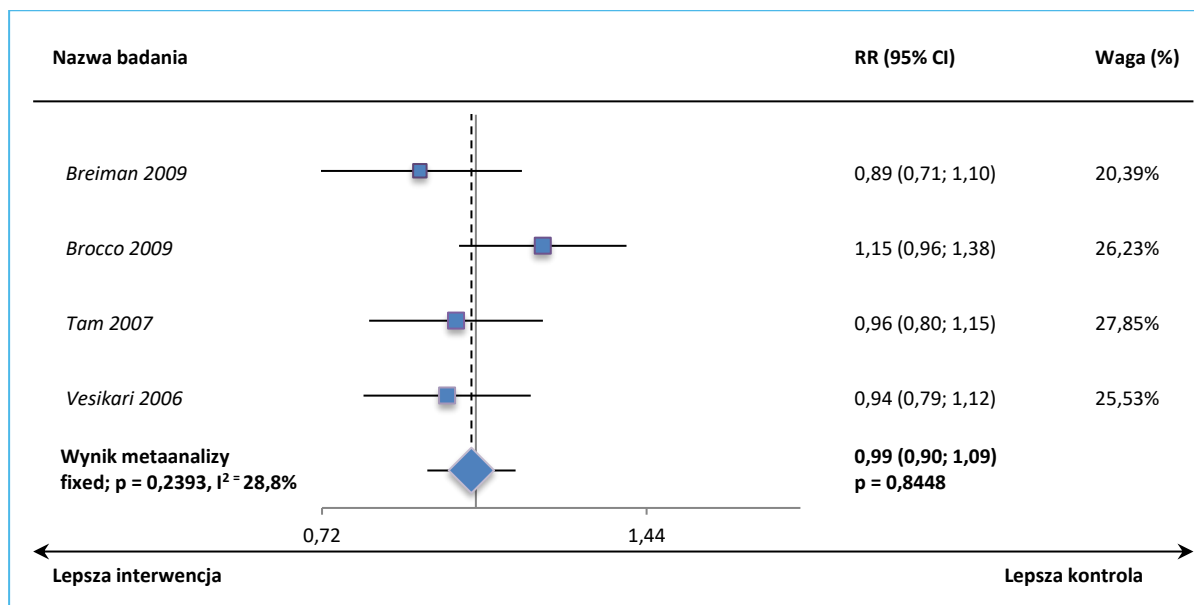
Wykres 70. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszonej aktywności (apatii) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



Wykres 71. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



Wykres 72. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności stosowania leków przeciwo-rączkowych w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



## Drugi sezon

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

Tabela 88. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; drugi sezon (dane wykorzystane w metaanalizach).

AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
<b>Drugi sezon</b>									
Jakiekolwiek AE <sub>1</sub>	Bracco 2009	1461 <sup>6</sup>	348* (23,8%)	741 <sup>6</sup>	176* (23,8%)	1,00 (0,86; 1,17) p=0,9719	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9719	<i>fixed</i> ; p=0,6375, I <sup>2</sup> =0,0%	1,04 (1,00; 1,08) p=0,0695
	Tam 2007	1352*	999 (73,9%)	1335*	936 (70,1%)	<b>1,05 (1,01; 1,10)</b> p=0,0294	<b>0,04 (0,00; 0,07)</b> NNH=27 (14; 260) p=0,0291		
	Vesikari 2006	621*	500 (80,5%)	428*	338 (79,0%)	1,02 (0,96; 1,09) p=0,5429	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,5420		
Katar <sup>3</sup>	Bracco 2009	1461 <sup>6</sup>	798* (54,6%)	741 <sup>6</sup>	411* (55,5%)	0,98 (0,91; 1,07) p=0,7055	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7062	<i>random</i> ; p=0,0436, I <sup>2</sup> =68,1%	1,07 (0,98; 1,15) p=0,1195
	Tam 2007	1352*	838 (62,0%)	1341*	743 (55,4%)	<b>1,12 (1,05; 1,19)</b> p=0,0006	<b>0,07 (0,03; 0,10)</b> NNH=16 (10; 35) p=0,0005		
	Vesikari 2006	631*	423 (67,0%)	437*	268 (61,3%)	1,09 (1,00; 1,20) p=0,0590	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0561		
Gorączka ≥37,5°C <sup>4</sup>	Bracco 2009	1461 <sup>6</sup>	181* (12,4%)	741 <sup>6</sup>	98* (13,2%)	0,94 (0,74; 1,18) p=0,5766	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5805	<i>fixed</i> ; p=0,5481, I <sup>2</sup> =0,0%	1,04 (0,92; 1,17) p=0,5397
	Tam 2007	1344*	242 (18,0%)	1329*	218 (16,4%)	1,10 (0,93; 1,30) p=0,2727	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2722		
	Vesikari 2006	588*	133 (22,6%)	394*	86 (21,8%)	1,04 (0,82; 1,32) p=0,7705	0,01 (-0,05; 0,06) p=0,7696		
Gorączka ≥38°C <sup>4,5</sup>	Tam 2007	1348*	62 (4,6%)	1340*	67 (5,0%)	0,92 (0,66; 1,29) p=0,6272	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,6271		0,99 (0,76; 1,29) p=0,9324

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie



AEs	Badanie	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
Gorączka ≥40,0°C <sup>4</sup>	Vesikari 2006	571*	48 (8,4%)	387*	29 (7,5%)	1,12 (0,72; 1,75) p=0,6107	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6065	<i>fixed</i> ; p=0,4844, I <sup>2</sup> =0,0%	
	Tam 2007	1333*	4 (0,3%)	1200*	6 (0,5%)	0,60 (0,17; 2,12) p=0,4281	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,4290	<i>fixed</i> ; p=0,3646, I <sup>2</sup> =0,0%	0,42 (0,16; 1,10) p=0,0766
	Vesikari 2006	667*	2 (0,3%)	385*	5 (1,3%)	0,23 (0,05; 1,18) p=0,0789	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,1041		
Kaszel	Bracco 2009	1461 <sup>6</sup>	608* (41,6%)	741 <sup>6</sup>	317* (42,8%)	0,97 (0,88; 1,08) p=0,5997	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,6012	<i>fixed</i> ; p=0,4780, I <sup>2</sup> =0,0%	1,02 (0,96; 1,08) p=0,5168
	Tam 2007	1350*	567 (42,0%)	1337*	543 (40,6%)	1,03 (0,94; 1,13) p=0,4655	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4654		
	Vesikari 2006	630*	306 (48,6%)	433*	196 (45,3%)	1,07 (0,94; 1,22) p=0,2919	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,2882		
Drażliwość	Bracco 2009	1461 <sup>6</sup>	257* (17,6%)	741 <sup>6</sup>	137* (18,5%)	0,95 (0,79; 1,15) p=0,6029	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,6058	<i>fixed</i> ; p=0,5407, I <sup>2</sup> =0,0%	1,01 (0,90; 1,12) p=0,8998
	Tam 2007	1349*	228 (16,9%)	1333*	208 (15,6%)	1,08 (0,91; 1,29) p=0,3627	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,3624		
	Vesikari 2006	602*	139 (23,1%)	415*	100 (24,1%)	0,96 (0,77; 1,20) p=0,7095	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7105		
Obniżenie ape- tytu	Bracco 2009	1461 <sup>6</sup>	270* (18,5%)	741 <sup>6</sup>	136* (18,4%)	1,01 (0,84; 1,21) p=0,9422	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,9421	<i>fixed</i> ; p=0,7593, I <sup>2</sup> =0,0%	1,05 (0,95; 1,16) p=0,3191
	Tam 2007	1347*	295 (21,9%)	1340*	268 (20,0%)	1,10 (0,95; 1,27) p=0,2264	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,2260		
	Vesikari 2006	615*	174 (28,3%)	425	117 (27,5%)	1,03 (0,84; 1,25) p=0,7877	0,01 (-0,05; 0,06) p=0,7872		

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

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

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

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

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

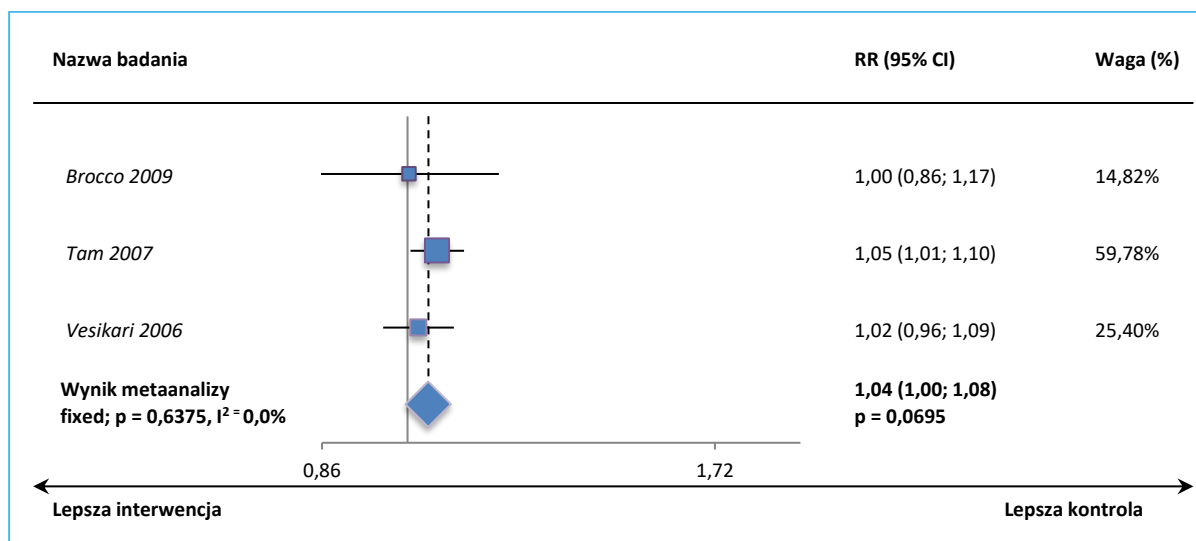
w zapobieganiu grypie

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

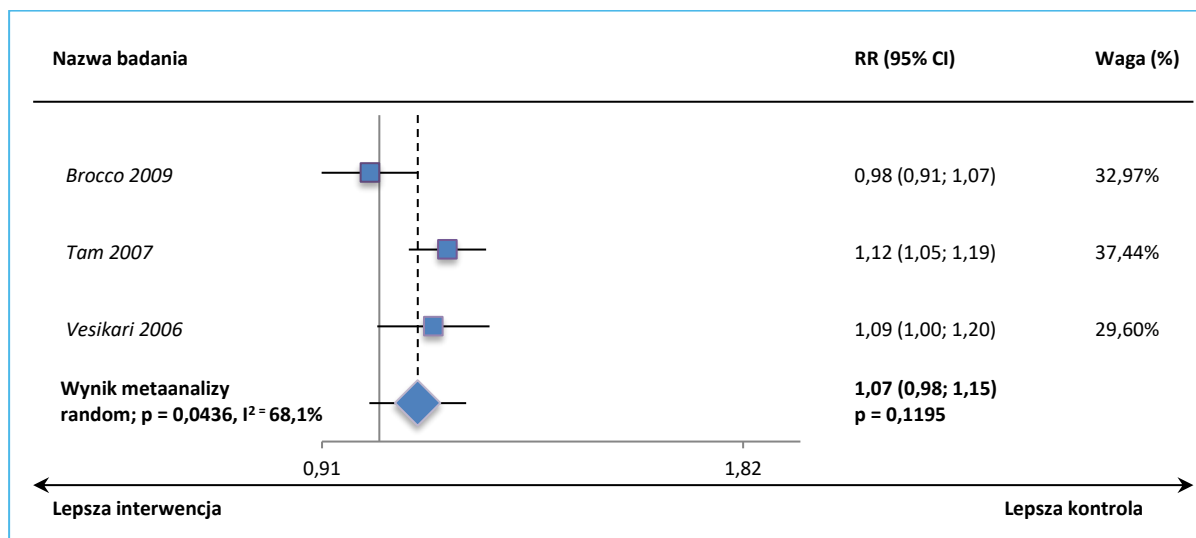
w zapobieganiu grypie



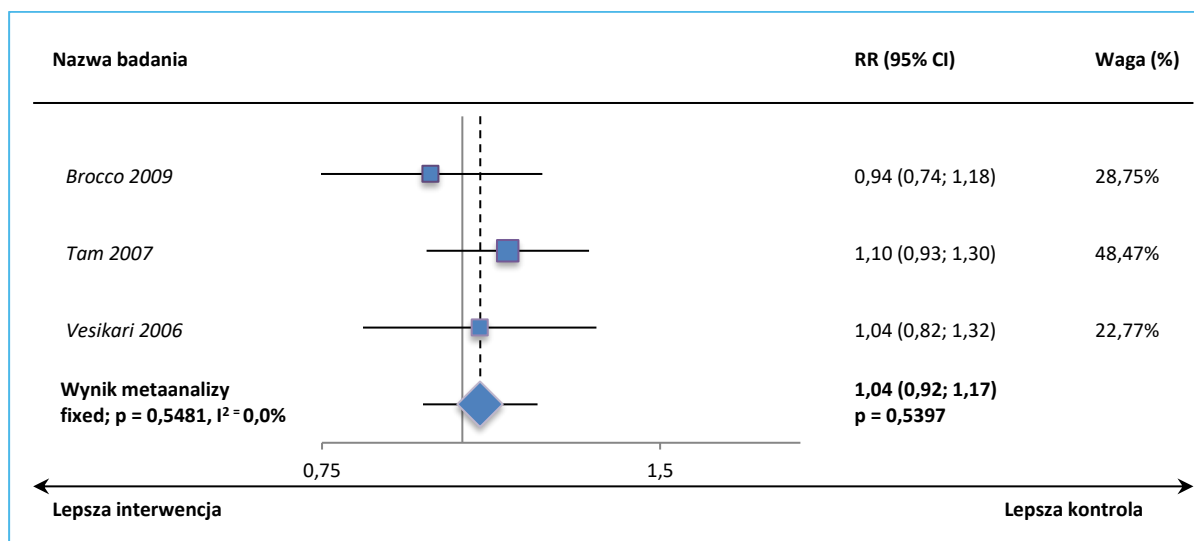
Wykres 73. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



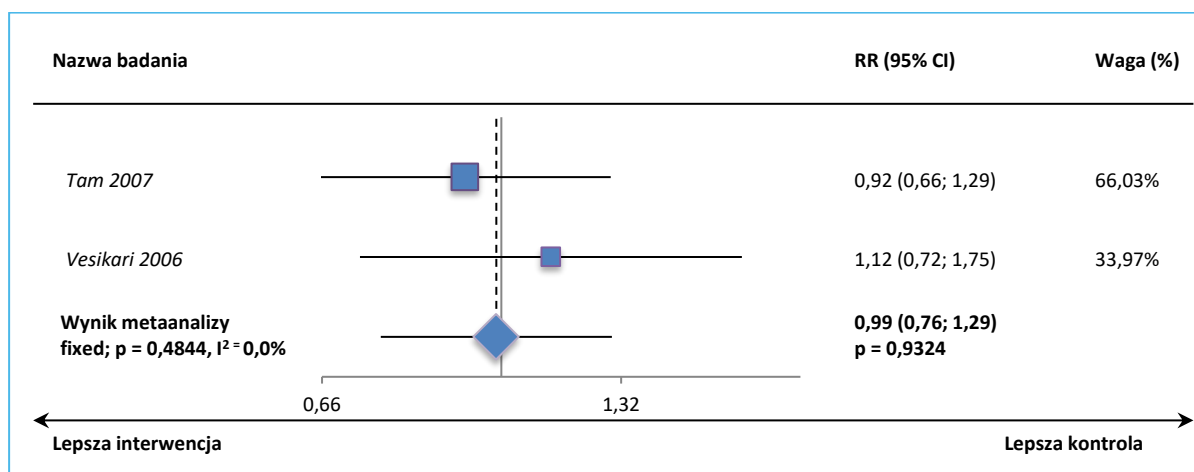
Wykres 74. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



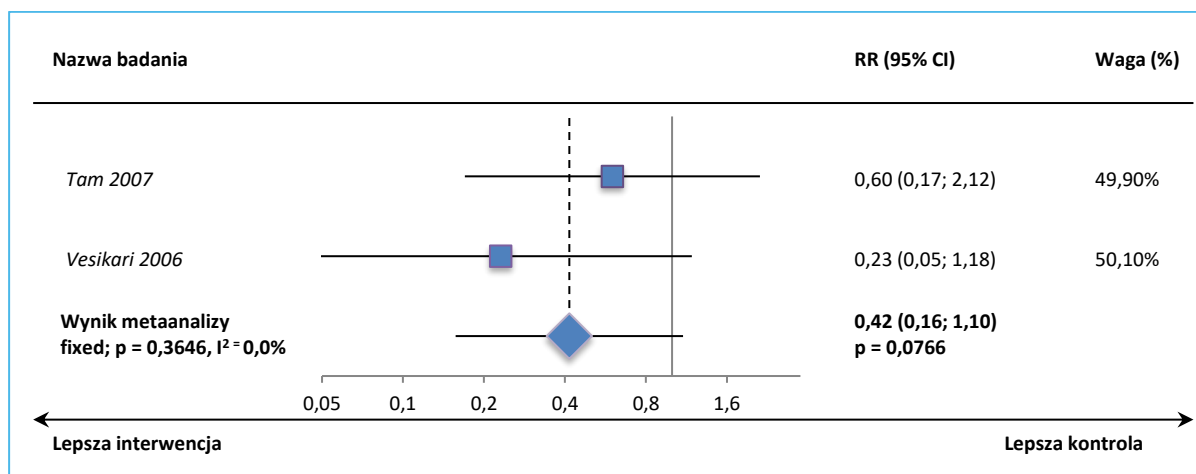
Wykres 75. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



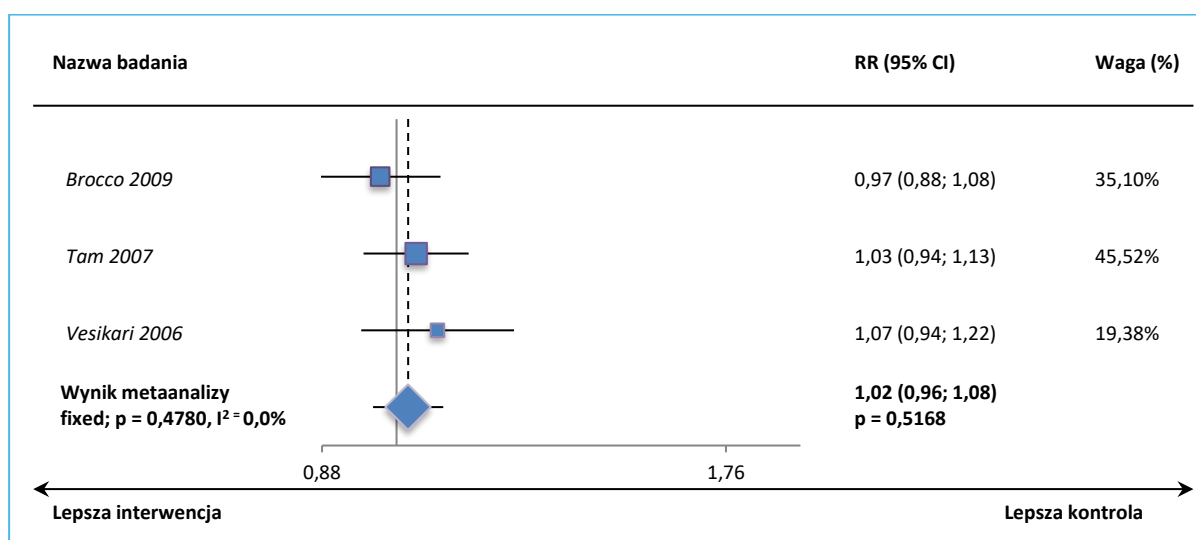
Wykres 76. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ ) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Tam 2007, Vesikari 2006).



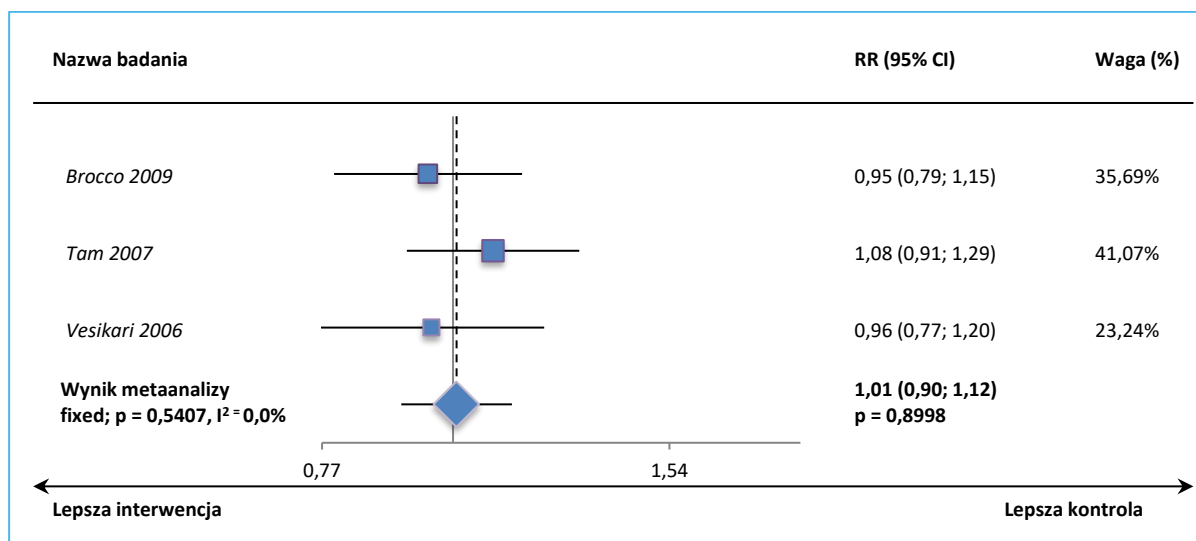
Wykres 77. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Tam 2007, Vesikari 2006*).



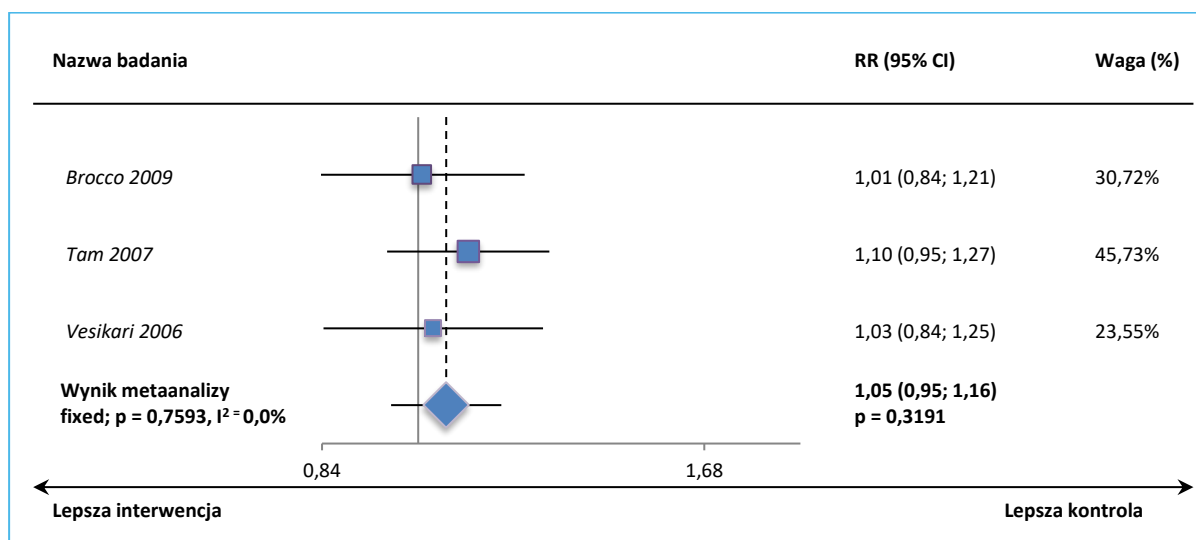
Wykres 78. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



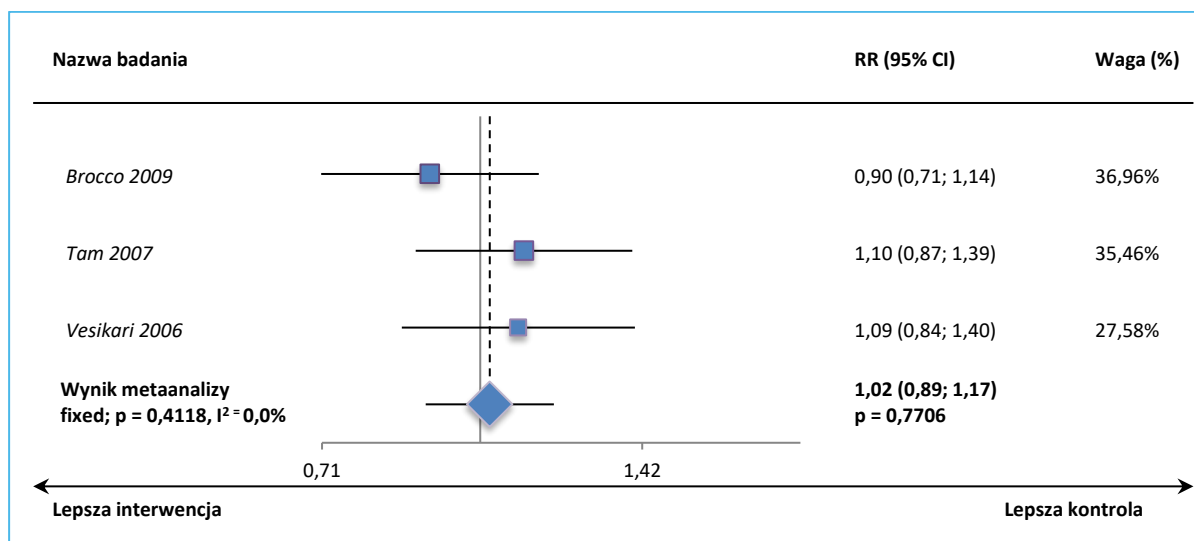
Wykres 79. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



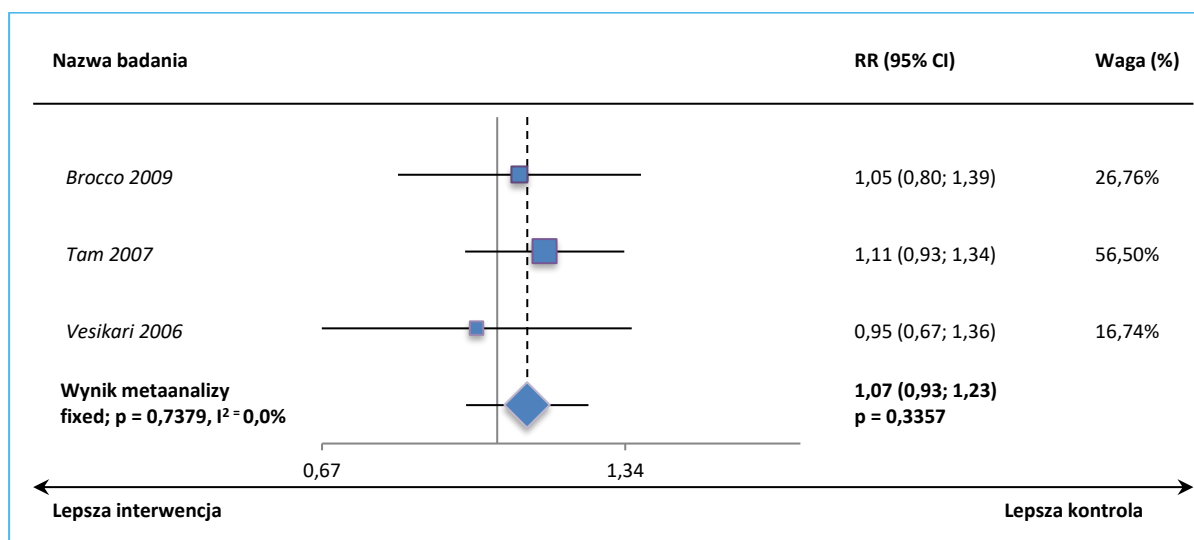
Wykres 80. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006).



Wykres 81. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia aktywności (apatii) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).

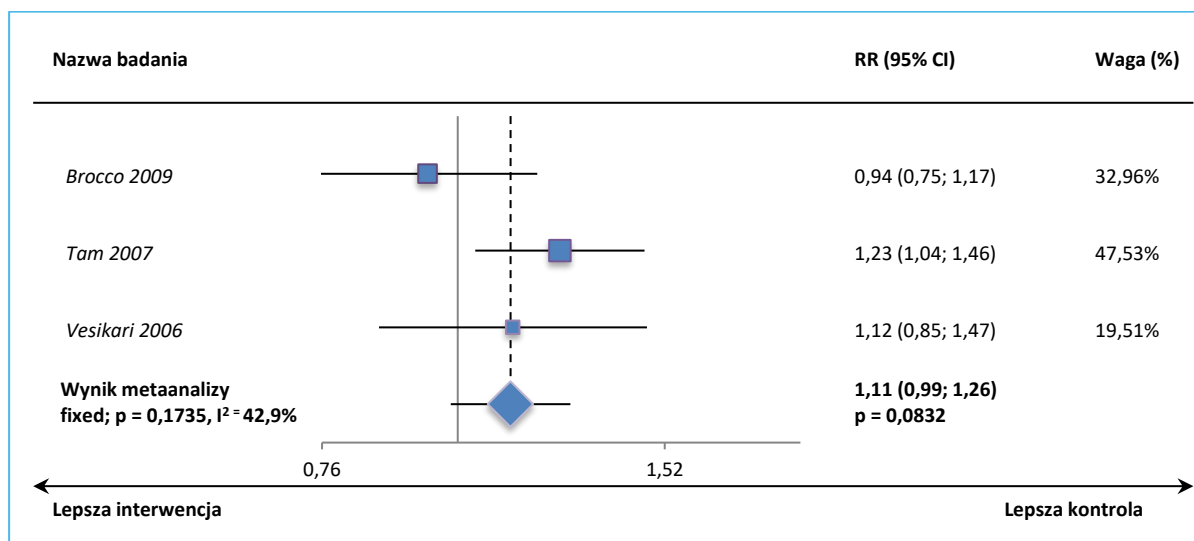


Wykres 82. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).





Wykres 83. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności zastosowania leków przeciwgorączkowych w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO (*Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006*).



### 8.5.2 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*

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

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

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998* (wyniki oceny zaprezentowane przez autorów publikacji odnosiły się do wszystkich dostępnych danych; jak podano pełne dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne były dla ponad 85% pacjentów).

Tabela 89. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki</b>						
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	1070	621* (58%)	532	250* (47%)	1,2 (1,1; 1,40) p<0,001 <sup>1</sup> 1,24 (1,11; 1,37)* p<0,0001*	0,11 (0,06; 0,16) NNH=10 (7; 18) p<0,0001
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs <sup>3</sup>	1070	289* (27,0%)	532	96* (18,0%)	1,50 (1,22; 1,84) p=0,0001	0,09 (0,05; 0,13) NNH=12 (8; 22) p<0,0001
Gorączka <sup>2</sup>	1070	161* (15%)	532	59* (11%)	1,4 (1,0; 1,8) p=0,05 <sup>1</sup> 1,36 (1,03; 1,79)* p=0,0324*	0,04 (0,01; 0,07) NNH=26 (14; 188) p=0,0234
Gorączka <sup>2</sup> uznana za łagodne AEs <sup>3</sup>	1070	70* (6,5%)	532	9* (1,6%)	3,87 (1,95; 7,68) p=0,0001	0,05 (0,03; 0,07) NNH=21 (15; 34) p<0,0001
Gorączka > 38,3°C w 2 dni	1070	20 (1,9%)	532	4 (0,8%)	p=0,08 2,49 (0,85; 7,24)* p=0,0948*	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0454
Zmniejszona aktywność (apatia)	1070	171* (16%)	532	64* (12%)	1,3 (1,0; 1,7) p=0,06 <sup>1</sup> 1,33 (1,02; 1,74)* p=0,0376*	0,04 (0,00; 0,07) NNH=26 (14; 238) p=0,0283
Ból brzucha	1070	19 (1,8%*)	532	1 (0,2%*)	9,45 (1,27; 70,38)* p=0,0284*	0,02 (0,01; 0,02) NNH=63 (41; 140) p=0,0004
Zapalenie ucha środkowego <sup>4</sup>	1070	20* (1,87%)	532	6* (1,13%)	1,66 (0,67; 4,10) p=0,2746	0,01 (0,00; 0,02) p=0,2298
Zapalenie ucha środkowego <sup>5</sup>	bd.	bd. (1,9%)	bd.	bd. (0,9%)	p=0,200 <sup>5</sup> nd.	nd.
<b>pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki</b>						
SAEs	1070	4 (0,4%*)	532	1 (0,2%*)	1,99 (0,22; 17,75) p=0,5381	0,00 (0,00; 0,01) p=0,4826
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs <sup>3</sup>	1070	246* (23,0%)	532	112* (21%)	1,09 (0,90; 1,33) p=0,3828	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,3753
Gorączka <sup>2</sup> uznana za łagodne AEs <sup>3</sup>	1070	12* (1,1%)	532	4* (0,8%)	1,49 (0,48; 4,60) p=0,4867	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,4542
Zapalenie ucha środkowego <sup>4</sup>	1070	34* (3,16%)	532	13* (2,39%)	1,30 (0,69; 2,44) p=0,4143	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,3921
Zapalenie ucha środkowego <sup>5</sup>	bd.	bd. (3,2%)	bd.	bd. (1,9%)	p=0,273 <sup>5</sup> nd.	nd.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Drugi sezon</b>						
Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs <sup>3</sup>	917	174* (19,0%)	441	62* (14,0%)	<b>1,35 (1,03; 1,76)</b> p=0,0276	<b>0,05 (0,01; 0,09)</b> NNH=21 (12; 126) p=0,0193
Gorączka <sup>2</sup> uznana za łagodne AEs <sup>3</sup>	917	18* (2,0%)	441	8* (1,8%)	1,08 (0,47; 2,47) p=0,8514	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,8493
Zapalenie ucha środkowego <sup>4</sup>	917	14* (1,53%)	441	6* (1,36%)	1,12 (0,43; 2,90) p=0,8120	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,8081
Zapalenie ucha środkowego <sup>5</sup>	bd.	bd. (1,3%)	bd.	bd. (0,4%)	p>0,99 <sup>5</sup> nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

3 dane przedstawiono w publikacji *Belshe 2000*;

4 dane przedstawiono w publikacji *Belshe 2000a*;

5 dane przedstawiono w publikacji *Block 2011*.

## Po podaniu 1. dawki

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

Na podstawie danych w próby *Belshe 1998* dla całego okresu obserwacji (w którymkolwiek dniu od 1 do 10) odnotowane istotne statystycznie różnice w ryzyku względnym wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV vs PBO, RR = 1,24 (95% CI: 1,11; 1,37), NNH = 10 (95% CI: 7; 18), p < 0,0001, wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa traktowanych jako łagodne AEs, RR = 1,50 (95% CI: 1,22; 1,84), NNH = 12 (95% CI: 8; 22), p < 0,0001 oraz zmniejszenia aktywności, RR = 1,33 (95% CI: 1,02; 1,74), NNH = 26 (95% CI: 14; 238), p = 0,0283. Istotne różnice odnotowano również dla prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki oraz gorączki traktowanej jako łagodne AEs, które były wyższe w grupie TLAIV niż PBO, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,03; 1,79), NNH = 26 (95% CI: 14; 188), p = 0,0234 i RR = 3,87 (95% CI: 1,95; 7,68), NNH = 21 (95% CI: 15; 34), p < 0,0001. Jak podali autorzy publikacji *Belshe 1998* gorączka była zwykle krótkotrwała (średnio 1,4 dnia) oraz niska (średnia temperatura, 38,2°C). Relatywnie wysoką gorączkę odnotowywano rzadko w analizowanych grupach – temperaturę > 38,3°C w 2 dniu badania odnotowano u 20 dzieci z grupy TLAIV i 4 dzieci z grupy PBO, odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, RR = 2,49 (95% CI: 0,85; 7,24), p = 0,0948.

Jak podali autorzy publikacji *Belshe 1998* w trakcie poszczególnych dni badania nie odnotowywano istotnych różnic pomiędzy grupami dla analizowanych oznak lub objawów tj. kaszel, ból głowy, ból gardła, drażliwość, dreszcze, wymioty. W przypadku wymiotów obserwowano istotne różnice dla częstości ich występowania po podaniu 1 dawki w dniach 1-10 pomiędzy grupami TLAIV vs PBO,  $p = 0,03$  (bez czynników dopasowania). Z podaniem pierwszej dawki leku istotnie wiązało się również znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia bólu brzucha pomiędzy grupami TLAIV vs PBO,  $RR = 9,45$  (95% CI: 1,27; 70,38),  $NNH = 63$  (95% CI: 41; 140),  $p = 0,0004$ . Ból ten był krótkotrwały (średnio 3,0 dni) i w 16 przypadkach określony jako łagodny w nasileniu.

### Po podaniu 2. dawki

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

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

### Drugi sezon

Jak podali autorzy publikacji *Belshe 2000*, po podaniu dawki szczepienia w kolejnym roku badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania kataru, gorączki lub zmniejszonej aktywności. Na podstawie obliczeń własnych odnotowano zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa uznanych za łagodne AEs w grupie TLAIV vs PBO,  $RR = 1,35$  (95% CI: 1,03; 1,76),  $NNH = 21$  (95% CI: 12; 126),  $p = 0,0193$ .

Ponadto, jak podali autorzy publikacji *Belshe 2008*, do reakcji występujących u > 1% pacjentów z grupy TLAIV należał ból brzucha, odpowiednio u 2% z grupy LAIV i 0% z grupy PBO.

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

Tabela 90. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*; ocena objawów występujących u pacjentów pomiędzy 0 a 10 dniem po podaniu szczepionki (*Piedra 2002*).

Objawy	OR (95% CI)		
	pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki	pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki	drugi sezon
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	<b>1,61 (1,30; 1,99)</b>	<b>1,29 (1,02; 1,65)</b>	1,01 (0,8; 1,28)
Ból gardła	1,24 (0,85; 1,8)	0,79 (0,48; 1,28)	1,17 (0,78; 1,75)
Kaszel	0,95 (0,76; 1,21)	1,12 (0,87; 1,44)	0,92 (0,7; 1,19)
Wymioty	<b>1,78 (1,05; 3,01)</b>	1,52 (0,9; 2,56)	1,23 (0,7; 2,16)
Ból mięśni	<b>2,0 (1,10; 3,65)</b>	1,55 (0,66; 3,67)	0,75 (0,39; 1,42)
Ból głowy	1,17 (0,77; 1,78)	0,82 (0,48; 1,4)	1,26 (0,82; 1,95)
Dreszcze	1,14 (0,65; 2,01)	1,1 (0,55; 2,19)	1,18 (0,61; 2,29)
Zmniejszenie aktywności (apatia)	1,33 (0,98; 1,81)	1,04 (0,72; 1,48)	0,9 (0,63; 1,28)
Drażliwość	1,1 (0,86; 1,41)	0,9 (0,66; 1,23)	0,92 (0,67; 1,27)
Gorączka <sup>1</sup>	<b>1,52 (1,11; 2,07)</b>	1,06 (0,72; 1,55)	1,23 (0,84; 1,81)
Gorączka <sup>2</sup>	1,24 (0,8; 1,92)	0,84 (0,5; 1,41)	1,73 (0,96; 3,13)
Jakiegokolwiek objawy <sup>3</sup>	<b>1,56 (1,24; 1,97)</b>	<b>1,40 (1,09; 1,8)</b>	1,03 (0,81; 1,3)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

3 jakiegokolwiek objaw/oznaka lub gorączka<sup>1</sup>.

W pierwszym roku, po podaniu pierwszej z dawek szczepionki odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami TLAIIV vs PBO w prawdopodobieństwie wystąpienia kataru lub przekrwienie błony śluzowej nosa, wymiotów, bólu mięśni, gorączki lub jakiegokolwiek objawów. Podobnie po podaniu drugiej z dawek znamienne częściej występowały katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa lub jakiegokolwiek objawy, natomiast w drugim roku nie odnotowano znamienych różnic dla żadnego z ocenianych punktów końcowych.

### 8.5.2.1 Zużycie leków

Autorzy publikacji *Piedra 2002* oraz *Belshe 2000a* przedstawili dane na temat zużycia leków w trakcie 10 dni po podaniu szczepionki. Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 91. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*; ocena zużycia leków w trakcie 10 dni po podaniu szczepionki (*Belshe 2000a*, *Piedra 2002*).

Zużycie leków <sup>1</sup>	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki</b>						
Antybiotyki	1070	50 (4,7%)	532	18 (3,4%)	1,38 (0,81; 2,34) p=0,2312	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2041
Leki przeciwgorączkowe <sup>2</sup>	1070	251 (23,5%)	532	88 (16,5%)	<b>1,42 (1,14; 1,77)</b> <b>p=0,0018</b>	<b>0,07 (0,03; 0,11)</b> <b>NNH=15 (10; 35)</b> <b>p=0,0008</b>
Leki przeciwhistaminowe <sup>3</sup>	1070	215 (20,1%)	532	101 (19,0%)	1,06 (0,86; 1,31) p=0,6004	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,5968
<b>pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki</b>						
Antybiotyki	854	58 (6,8%)	418	26 (6,2%)	1,09 (0,70; 1,71) p=0,7003	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6958
Leki przeciwgorączkowe	854	109 (12,8%)	418	63 (15,1%)	0,85 (0,64; 1,13) p=0,2567	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,2693
Leki przeciwhistaminowe <sup>3</sup>	854	174 (20,4%)	418	88 (21,1%)	0,97 (0,77; 1,22) p=0,7785	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7797
<b>drugi sezon</b>						
Antybiotyki	917	46 (5,0%)	441	22 (5,0%)	1,01 (0,61; 1,65) p=0,9825	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,9825
Leki przeciwgorączkowe	917	134 (14,6%)	441	64 (14,5%)	1,01 (0,76; 1,33) p=0,9609	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9608
Leki przeciwhistaminowe <sup>3</sup>	917	164 (17,9%)	441	71 (16,1%)	1,11 (0,86; 1,43) p=0,4177	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,4086

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 dane w tabeli pochodziły z publikacji *Piedra 2002*;2 w publikacji *Belshe 2000a* przedstawiono inne odsetki pacjentów wymagających zastosowania leków przeciwgorączkowych, odpowiednio 22,0% vs 15,0% w grupie TLAIV vs PBO, RR = 1,46 (1,16; 1,84), p = 0,0013, RB = 0,07 (0,03; 0,11), NNH = 15 (10; 34), p = 0,0005;

3 leki przeciwhistaminowe/ leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa/ środki przeciwkaszlowe.

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

### 8.5.3 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bergen 2004*

Na potrzeby badania *Bergen 2004* na podstawie danych dotyczących szczepienia wprowadzanych przez pielęgniarki uczestniczące w badaniu utworzono bazę danych. Co tydzień bazę tą łączono z bazą danych, w której gromadzono dane dotyczące zużycia zasobów medycznych (tj. hospitalizacji, wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych lub oddziałach klinicznych) w ciągu 42 dni po podaniu dawki szczepionki. Każdy z wpisów był analizowany przez badaczy w celu potwierdzenia diagnozy oraz oceny ciężkości AEs oraz jego potencjalnego związku z podaną szczepionką. Informacje dotyczące ciężkich zdarzeń niepołączonych pozyskiwano w wydłużonym okresie obserwacji poprzez kontakt badaczy z lekarzem opiekującym się dzieckiem, jego rodzicami oraz na podstawie dokumentacji medycznej. Częstość występowania poszczególnych AEs była porównywana w każdej grupie diagnostycznej, obliczano również wskaźnik częstości.

Autorzy publikacji *Bergen 2004* przedstawili dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepołączonych, dla których odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia u pacjentów z grupy TLAIV (tj. dla których dolna granica 90% przedziału ufności przyjmowała wartości > 1).

Tabela 92. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bergen 2004* – AEs.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Częstość TLAIV/PBO [1000-pacjentomiesiąc]
	N	n (%*)	N	n (%*)			
<b>Dzieci w wieku 18-35 m.ż.</b>							
infekcje górnych dróg oddechowych, dawka 1 i 2 <sup>1</sup>	728	153 (21,0%)	369	60 (16,3%)	1,29 (0,99; 1,69) p=0,0635	0,05 (0,00; 0,10) p=0,0516	88,90/68,64
astma, dawka 1 <sup>1</sup>	728	10 (1,4%)	369	0 (0,0%)	10,66 (0,63; 181,39) p=0,1018	<b>0,01 (0,00; 0,02)</b> p=0,0043	11,71/0
astma, dawka 1 <sup>2</sup>	728	9 (1,2%)	369	0 (0,0%)	9,64 (0,56; 165,23) p=0,1180	<b>0,01 (0,00; 0,02)</b> p=0,0074	10,54/0
astma, dawka 1 i 2 <sup>1</sup>	728	16 (2,2%)	369	2 (0,5%)	4,05 (0,94; 17,54) p=0,0610	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> p=0,0127	9,30/2,29
astma, dawka 1 i 2 <sup>2</sup>	728	15 (2,1%)	369	2 (0,5%)	3,80 (0,87; 16,54) p=0,0750	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> p=0,0196	8,72/2,29
ból mięśniowo-kostny, dawka 1 <sup>2</sup>	728	7 (1,0%)	369	0 (0,0%)	7,61 (0,44; 132,93) p=0,1642	<b>0,01 (0,00; 0,02)</b> p=0,0220	8,20/0
ból mięśniowo-kostny, dawka 1 i 2 <sup>2</sup>	728	7 (1,0%)	369	0 (0,0%)	7,61 (0,44; 132,93) p=0,1642	<b>0,01 (0,00; 0,02)</b> p=0,0220	4,07/0
<b>Dzieci w wieku 1-8 lat</b>							

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Częstość TLAIV/PBO [1000- pacjentomiesiący]
	N	n (%*)	N	n (%*)			
infekcje górnych dróg oddechowych, dawka 1 <sup>3</sup>	3769	9 (0,2%)	1869	0 (0,0%)	9,42 (0,55; 161,83) p=0,1220	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> p=0,0080	2,05/0
zapalenie ucha środkowego z wysiękiem, dawka 2 <sup>2</sup>	3242	49 (1,5%)	1600	15 (0,9%)	1,61 (0,91; 2,87) p=0,1037	0,01 (0,00; 0,01) p=0,0751	10,86/6,73
łagodne zmiany nowotworowe, dawka 1 <sup>2</sup>	3769	14 (0,4%)	1869	2 (0,1%)	3,47 (0,79; 15,26) p=0,0995	<b>0,00 (0,00; 0,01)</b> p=0,0339	3,19/0,92
zabieg chirurgiczny planowany, dawka 2 <sup>2</sup>	3242	27 (0,8%)	1600	6 (0,4%)	2,22 (0,92; 5,37) p=0,0764	<b>0,00 (0,00; 0,01)</b> p=0,0383	5,99/2,69
moczenie mimowolne, dawka 1 i 2 <sup>2</sup>	3769	10 (0,3%)	1869	1 (0,1%)	4,96 (0,64; 38,71) p=0,1267	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> p=0,0331	1,12/0,23
moczenie mimowolne, dawka 2 <sup>2</sup>	3242	7 (0,2%)	1600	0 (0,0%)	7,41 (0,42; 129,58) p=0,1703	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> p=0,0233	1,55/0
opóźnienie mowy, dawka 1 <sup>2</sup>	3769	7 (0,2%)	1869	0 (0,0%)	7,44 (0,43; 130,20) p=0,1693	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> p=0,0232	1,59/0
zapalenie ucha zewnętrznego, dawka 1 <sup>2</sup>	3769	6 (0,2%)	1869	0 (0,0%)	6,45 (0,36; 114,40) p=0,2040	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> p=0,0398	1,37/0
<b>Dzieci w wieku 1-17 lat</b>							
infekcje górnych dróg oddechowych, dawka 1 <sup>3</sup>	6473	11 (0,2%)	3216	0 (0,0%)	11,43 (0,67; 193,88) p = 0,0917	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> p = 0,0028	1,35/0
Ból brzucha, dawka 1 <sup>3</sup>	6473	14 (0,2%)	3216	1 (0,0%)	6,96 (0,92; 52,87) p = 0,0609	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> p = 0,0047	1,11/0,16
Ból brzucha, dawka 1 i 2 <sup>3</sup> (wynik dla populacji 9-17 lat)	2704	7 (0,3%)	1347	0 (0,0%)	7,48 (0,43; 130,78) p = 0,1683	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> p = 0,0230	1,86/0
Stan zapalny gruczołów wydzielniczych, dawka 1 <sup>2</sup> (wynik dla populacji 9-17 lat)	2704	8 (0,3%)	1347	0 (0,0%)	8,47 (0,49; 146,67) p = 0,1419	<b>0,00 (0,00; 0,01)</b> p = 0,0135	2,13/0
moczenie mimowolne, dawka 1 i 2 <sup>2</sup>	6473	15 (0,2%)	3216	2 (0,1%)	3,73 (0,85; 16,28) p = 0,0804	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> p = 0,0223	1,18/0,32
opóźnienie mowy, dawka 1 <sup>2</sup>	6473	8 (0,1%)	3216	0 (0,0%)	8,45 (0,49; 146,31) p = 0,1425	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> p = 0,0136	0,98/0
Zakażenie dróg moczopłciowych, dawka 1 <sup>2</sup> (wynik dla populacji 9-17 lat)	2704	15 (0,6%)	1347	1 (0,1%)	7,47 (0,99; 56,51) p = 0,0514	<b>0,00 (0,00; 0,01)</b> p = 0,0028	3,98/0,53
Łojotokowe zapalenie skóry, dawka 1 i 2 <sup>2</sup>	6473	6 (0,1%)	3216	0 (0,0%)	6,46 (0,36; 114,63) p = 0,2036	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> p = 0,0398	0,47/0
Brodawki, dawka 1 i 2 <sup>2</sup>	6473	57 (0,9%)	3216	17 (0,5%)	1,67 (0,97; 2,86) p = 0,0640	<b>0,00 (0,00; 0,01)</b> p = 0,0416	4,50/2,71

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

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

2 AEs analizowane na podstawie danych zebranych w klinikach;

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



Na podstawie obliczeń własnych nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami TLAIV vs PBO w analizowanych grupach wiekowych: dzieci w wieku 18-35 m.ż. dzieci w wieku 1-8 lat oraz ogólnie dzieci w wieku 1-17 lat.

### 8.5.4 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Breiman 2009*

Ocena bezpieczeństwa prowadzona była na podstawie danych gromadzonych przez 11 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO (pacjenci z obu grup otrzymywali ponadto doustną szczepionkę OPV). Personel badawczy zbierał dane od rodziców/opiekunów prawnych w trakcie rozmów telefonicznych lub wizyt w domach lub wizyt szpitalnych w 2 i 10 dniu po szczepieniu w celu potwierdzenia poprawności zapisów w dzienniku oraz rozwiania wszelkich wątpliwości. Dodatkowo, w Bangladeszu badacze codziennie odwiedzali miejsca zamieszkania pacjentów, których rodzice byli niepiśmienni. Zdarzenia niepożądane raportowano w postaci opisów przypadków dla wszystkich niezaplanowanych wizyt lekarskich, konieczności zastosowania leków na receptę lub bez recepty w ciągu 11 dni po szczepieniu lub hospitalizacji lub zgonu w dowolnym momencie trwania badania. Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym hospitalizacje, były oceniane od momentu włączenia do badania do jego zakończenia.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali leczenie w badaniu (także pacjentów, którzy otrzymali leczenie inne niż przypisane w wyniku randomizacji). Z kolei ocena bezpieczeństwa dla podania drugiej z dawek uwzględniała pacjentów, którzy otrzymali drugą dawkę tej samej interwencji co w czasie pierwszej dawki.

#### 8.5.4.1 Przypadki reakcji na szczepienie

W badaniu *Breiman 2009* oceniano częstość występowania przypadków reaktogenności. Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 93. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Breiman 2009* –przypadki reakcji na szczepienie.

Zużycie leków <sup>1</sup>	TLAIV <sup>1</sup>		PBO <sup>1</sup>		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
<b>po podaniu 1. dawki</b>						
Jakiegolwiek AE <sup>2</sup>	816	672 (82,4%)	821	675 (82,2%)	1,00 (0,96; 1,05) p=0,9425	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9425
Gorączka ≥ 37,5 °C <sup>4</sup>	797	181 (22,7%)	798	178 (22,3%)	1,02 (0,85; 1,22) p=0,8467	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,8467
Gorączka ≥ 38,6 °C <sup>4</sup>	789	56 (7,1%)	800	52 (6,5%)	1,09 (0,76; 1,57)* p=0,6362*	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6361

Zużycie leków <sup>1</sup>	TLAIV <sup>1</sup>		PBO <sup>1</sup>		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Gorączka $\geq 40,0$ °C <sup>4</sup>	818 <sup>3</sup>	0 (0,0%)	800	4 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,02) p=0,1363	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,0719
Kaszel	818	374 (45,7%)	825	402 (48,7%)	0,94 (0,85; 1,04) p=0,2227	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,2221
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	819	573 (70,0%)	825	517 (62,7%)	<b>1,12 (1,04; 1,20)</b> <b>p=0,0018</b>	<b>0,07 (0,03; 0,12)</b> <b>NNH=14 (9; 37)</b> <b>p=0,0017</b>
Drażliwość	817	228 (27,9%)	826	233 (28,2%)	0,99 (0,85; 1,16) p=0,8919	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,8919
Wymioty	819	140 (17,1%)	826	157 (19,0%)	0,90 (0,73; 1,11) p=0,3135	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3129
Ból brzucha	817	116 (14,2%)	826	109 (13,2%)	1,08 (0,84; 1,37) p=0,5548	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5547
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	817	174 (21,3%)	824	178 (21,6%)	0,99 (0,82; 1,19) p=0,8806	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,8806
Zmniejszona aktywność (apatia)	816	120 (14,7%)	827	143 (17,3%)	0,85 (0,68; 1,06) p=0,1537	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,1526
Obniżenie apetytu	817	246 (30,1%)	825	254 (30,8%)	0,98 (0,84; 1,13) p=0,7654	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7654
<b>po podaniu 2. dawki</b>						
Jakiegokolwiek AE <sup>2</sup>	744	571 (76,7%)	765	564 (73,7%)	1,04 (0,98; 1,10) p=0,1740	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,1736
Gorączka $\geq 37,5$ °C <sup>4</sup>	730	143 (19,6%)	752	155 (20,6%)	0,95 (0,78; 1,16) p=0,6235	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6233
Gorączka $\geq 38,6$ °C <sup>4</sup>	724	55 (7,6%)	755	40 (5,3%)	1,43 (0,97; 2,13) p=0,0732	0,02 (0,00; 0,05) p=0,0721
Gorączka $\geq 40,0$ °C <sup>4</sup>	753 <sup>3</sup>	1 (0,1%)	769 <sup>3</sup>	4 (0,5%)	0,26 (0,03; 2,28) p=0,2215	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,1837
Kaszel	752	319 (42,4%)	769	333 (43,3%)	0,98 (0,87; 1,10) p=0,7280	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7280
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	753	452 (60,0%)	769	444 (57,7%)	1,04 (0,96; 1,13) p=0,3642	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,3640
Drażliwość	753	137 (18,2%)	766	154 (20,1%)	0,90 (0,74; 1,11) p=0,3445	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3438
Wymioty	754	101 (13,4%)	767	99 (12,9%)	1,04 (0,80; 1,34) p=0,7784	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,7784
Ból brzucha	752	82 (10,9%)	767	79 (10,3%)	1,06 (0,79; 1,42) p=0,7021	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,7021
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	753	125 (16,6%)	770	144 (18,7%)	0,89 (0,71; 1,10) p=0,2829	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,2819
Zmniejszona aktywność (apatia)	752	88 (11,7%)	422	49 (11,6%)	1,01 (0,73; 1,40) p=0,9629	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9629

Zużycie leków <sup>1</sup>	TLAIV <sup>1</sup>		PBO <sup>1</sup>		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Obniżenie apetytu	752	182 (24,2%)	767	168 (21,9%)	1,10 (0,92; 1,33) p=0,2878	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,2875

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

1 pacjenci z obu grup otrzymali podawaną doustnie szczepionkę OPV;

2 nie obejmuje konieczności podania leków przeciwgorączkowych;

3 założono maksymalną liczebność podaną przez autorów;

4 temperatura mierzona w pachwinie.

### Po podaniu 1. dawki

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

### Po podaniu 2. dawki

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

#### 8.5.4.2 Pozostałe AEs

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

Po podaniu drugiej dawki szczepionki nie odnotowano zapalenia spojówek wśród pacjentów z grupy TLAIV, jak również żadne z AEs nie występowało ze zwiększoną częstością w którejkolwiek z grup.

#### 8.5.4.3 SAEs

Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienia przynajmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego był zbliżony w grupie TLAIV (1,8%) oraz PBO (2,5%). Ogółem, 14 z występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych zostało uznanych przez badaczy za przynajmniej możliwie związane z otrzymanym leczeniem (odpowiednio n = 5 w grupie TLAIV i n = 9 w grupie PBO). Wśród nich odnotowano

(również w grupie otrzymującej TLAIV bez szczepionki OPV, która nie jest uwzględniona w niniejszej analizie) zapalenie płuc (n = 4), ostre zapalenie żołądka i jelit (n = 8), skurcz oskrzeli (n = 2), i ostre zapalenie migdałków, drgawki gorączkowe i ostre zapalenie żołądka (n = 1 każdy).

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

### 8.5.5 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009*

W próbie *Bracco 2009* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianej szczepionki.

#### 8.5.5.1 Przypadki reakcji na szczepienie

Jednym z punktów ocenianych w badaniu była częstość występowania przypadków reaktogenności po podaniu szczepionki TLAIV lub PBO. Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 94. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009* – przypadki reakcji na szczepienie.

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

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

AEs	TLAIV		PBOs <sup>2</sup>		TLAIV vs PBOs		PBOe <sup>3</sup>		TLAIV vs PBOe	
	N <sup>1</sup>	n* (%)	N <sup>1</sup>	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N <sup>1</sup>	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Drażliwość	964	215 (22,3%)	1447	297 (20,5%)	1,09 (0,93; 1,27) p=0,2949	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,2986	484	99 (20,5%)	1,09 (0,88; 1,35) p=0,4228	0,02 (-0,03; 0,06) p=0,4158
Obniżenie apetytu	964	242 (25,1%)	1447	308 (21,3%)	<b>1,18 (1,02; 1,37)</b> <b>p=0,0282</b>	<b>0,04 (0,00; 0,07)</b> <b>NNH=27 (14; 276)</b> <b>p=0,0303</b>	484	100 (20,7%)	1,22 (0,99; 1,49) p=0,0637	0,04 (0,00; 0,09) p=0,0545
Użycie leków przeciwo- rączkowych	964	176 (18,3%)	1447	229 (15,8%)	1,15 (0,96; 1,38) p=0,1172	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1218	484	79 (16,3%)	1,12 (0,88; 1,42) p=0,3641	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,3547
Zmniejszona aktywność (apatia)	964	125 (13,0%)	1447	187 (12,9%)	1,00 (0,81; 1,24) p=0,9751	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9751	484	63 (13,0%)	1,00 (0,75; 1,32) p=0,9788	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9788
Gorączka	964	189 (19,6%)	1447	242 (16,7%)	1,17 (0,99; 1,39) p=0,0700	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0738	484	76 (15,7%)	1,25 (0,98; 1,59) p=0,0731	0,04 (0,00; 0,08) p=0,0619
Wymioty	964	141 (14,6%)	1447	213 (14,7%)	0,99 (0,82; 1,21) p=0,9493	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9493	484	64 (13,2%)	1,11 (0,84; 1,46) p=0,4714	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4636
<b>Drugi sezon<sup>4</sup></b>										
Wyciek z nosa lub prze- krwienie błony śluzowej nosa	1461	798 (54,6%)	741	411 (55,5%)	0,98 (0,91; 1,07) p=0,7055	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7062	nd.	nd.	nd.	nd.
Kaszel	1461	608 (41,6%)	741	317 (42,8%)	0,97 (0,88; 1,08) p=0,5997	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,6012	nd.	nd.	nd.	nd.
Drażliwość	1461	257 (17,6%)	741	137 (18,5%)	0,95 (0,79; 1,15) p=0,6029	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,6058	nd.	nd.	nd.	nd.
Obniżenie apetytu	1461	270 (18,5%)	741	136 (18,4%)	1,01 (0,84; 1,21) p=0,9422	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,9421	nd.	nd.	nd.	nd.
Użycie leków przeciwo- rączkowych	1461	193 (13,2%)	741	104 (14,0%)	0,94 (0,75; 1,17) p=0,5918	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5954	nd.	nd.	nd.	nd.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

AEs	TLAIV		PBOs <sup>2</sup>		TLAIV vs PBOs		PBOe <sup>3</sup>		TLAIV vs PBOe	
	N <sup>1</sup>	n* (%)	N <sup>1</sup>	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N <sup>1</sup>	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmniejszona aktywność (apatia)	1461	168 (11,5%)	741	95 (12,8%)	0,90 (0,71; 1,14) p=0,3654	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,3735	nd.	nd.	nd.	nd.
Gorączka	1461	181 (12,4%)	741	98 (13,2%)	0,94 (0,74; 1,18) p=0,5766	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5805	nd.	nd.	nd.	nd.
Wymioty	1461	139 (9,5%)	741	67 (9,0%)	1,05 (0,80; 1,39) p=0,7195	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7172	nd.	nd.	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

4 w drugim roku pacjenci otrzymywali PBOs.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

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

#### **Pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki**

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

#### **Pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki**

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

#### **Drugi sezon**

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

### **8.5.5.2 Jakiegokolwiek AEs**

Informacje dotyczące częstości występowania jakiegokolwiek AEs odnotowywanych w próbie *Bracco 2009* podsumowano w poniższej tabeli.



Tabela 95. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009* – jakiegokolwiek AEs.

AEs	TLAIV		PBOs <sup>2</sup>		TLAIV vs PBOs		PBOe <sup>3</sup>		TLAIV vs PBOe	
	N <sup>1</sup>	n* (%)	N <sup>1</sup>	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N <sup>1</sup>	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki</b>										
Jakiegokolwiek AEs	2127	579 (27,2%)	527	149 (28,2%)	0,96 (0,83; 1,12) p=0,6266	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6304	546	159 (29,1%)	0,93 (0,81; 1,08) p=0,3723	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,3815
<b>Pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki</b>										
Jakiegokolwiek AEs	964	265 (27,5%)	1447	386 (26,7%)	1,03 (0,90; 1,18) p=0,6590	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6599	484	140 (29,0%)	0,95 (0,80; 1,13) p=0,5646	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,5677
<b>Drugi sezon<sup>4</sup></b>										
Jakiegokolwiek AEs	1461	348 (23,8%)	741	176 (23,8%)	1,00 (0,86; 1,17) p=0,9719	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9719	nd.	nd.	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

4 w drugim roku pacjenci otrzymywali PBOs.

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

#### **Pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki**

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

#### **Pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki**

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

#### **Drugi sezon**

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

### **8.5.5.3 AEs występujące u $\geq 1\%$ pacjentów**

Autorzy publikacji *Bracco 2009* przedstawili również wyniki oceny najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, które zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 96. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009* – AEs występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów.

AEs	TLAIV		PBOs <sup>2</sup>		TLAIV vs PBOs		PBOe <sup>3</sup>		TLAIV vs PBOe	
	N <sup>1</sup>	n* (%)	N <sup>1</sup>	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N <sup>1</sup>	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki</b>										
Gorączka	2127	189 (8,9%)	527	35 (6,6%)	1,34 (0,94; 1,89) p=0,1009	0,02 (0,00; 0,05) p=0,0721	546	53 (9,7%)	0,92 (0,69; 1,22) p=0,5499	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5601
Zakażenie górnych dróg oddechowych	2127	134 (6,3%)	527	37 (7,0%)	0,90 (0,63; 1,27) p=0,5455	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,5582	546	35 (6,4%)	0,98 (0,69; 1,41) p=0,9247	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9251
Katar	2127	115 (5,4%)	527	28 (5,3%)	1,02 (0,68; 1,52) p=0,9321	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9318	546	27 (4,9%)	1,09 (0,73; 1,64) p=0,6685	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,6600
Kaszel	2127	72 (3,4%)	527	22 (4,2%)	0,81 (0,51; 1,29) p=0,3798	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,4086	546	18 (3,3%)	1,03 (0,62; 1,71) p=0,9187	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9181
Zapalenie ucha środkowego	2127	30 (1,4%) <sup>5</sup>	527	7 (1,3%)	1,06 (0,47; 2,40) p=0,8855	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8834	546	9 (1,6%) <sup>5</sup>	0,86 (0,41; 1,79) p=0,6793	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,6926
Cielesny dyskomfort	2127	30 (1,4%)	527	11 (2,1%)	0,68 (0,34; 1,34) p=0,2615	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,3147	546	6 (1,1%)	1,28 (0,54; 3,07) p=0,5746	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5446
Zapalenie oskrzeli	2127	26 (1,2%)	527	9 (1,7%)	0,72 (0,34; 1,52) p=0,3834	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,4282	546	9 (1,6%)	0,74 (0,35; 1,57) p=0,4359	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,4738
Skurcz oskrzeli	2127	21 (1,0%)	527	4 (0,8%)	1,30 (0,45; 3,77) p=0,6284	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5994	546	7 (1,3%)	0,77 (0,33; 1,80) p=0,5470	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5760
Zapalenie gardła	2127	26 (1,2%)	527	10 (1,9%)	0,64 (0,31; 1,33) p=0,2332	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,2917	546	5 (0,9%)	1,33 (0,51; 3,46) p=0,5523	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5161
Nieżyt żołądka i jelit	2127	6 (0,3%)	527	2 (0,4%)	0,74 (0,15; 3,67) p=0,7159	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,7382	546	7 (1,3%)	<b>0,22 (0,07; 0,65)</b> <b>p=0,0063</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,00)</b> <b>NNT=101 (51; 3358)</b> <b>p=0,0434</b>
<b>Pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki</b>										

AEs	TLAIV		PBOs <sup>2</sup>		TLAIV vs PBOs		PBOe <sup>3</sup>		TLAIV vs PBOe	
	N <sup>1</sup>	n* (%)	N <sup>1</sup>	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N <sup>1</sup>	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenie górnych dróg oddechowych	964	67 (7,0%)	1447	88 (6,1%)	1,14 (0,84; 1,55) p=0,3943	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4001	484	41 (8,5%)	0,82 (0,57; 1,19) p=0,2984	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,3131
Gorączka	964	64 (6,6%)	1447	98 (6,8%)	0,98 (0,72; 1,33) p=0,8979	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,8977	484	34 (7,0%)	0,95 (0,63; 1,41) p=0,7827	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,7846
Katar	964	50 (5,2%)	1447	72 (5,0%)	1,04 (0,73; 1,48) p=0,8169	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,8177	484	26 (5,4%)	0,97 (0,61; 1,53) p=0,8815	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,8822
Kaszel	964	31 (3,2%)	1447	54 (3,7%)	0,86 (0,56; 1,33) p=0,5015	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4947	484	21 (4,3%)	0,74 (0,43; 1,28) p=0,2797	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,3013
Zapalenie oskrzeli	964	22 (2,3%)	1447	32 (2,2%)	1,03 (0,60; 1,76) p=0,9085	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9088	484	12 (2,5%)	0,92 (0,46; 1,84) p=0,8152	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,8176
Zapalenie ucha środkowego	964	17 (1,8%) <sup>5</sup>	1447	26 (1,8%)	0,98 (0,54; 1,80) p=0,9517	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9516	484	16 (3,3%) <sup>56</sup>	0,53 (0,27; 1,05) p=0,0676	-0,02 (-0,03; 0,00) p=0,0924
Zapalenie gardła	964	16 (1,7%)	1447	19 (1,3%)	1,26 (0,65; 2,45) p=0,4866	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,4956	484	6 (1,2%)	1,34 (0,53; 3,40) p=0,5394	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,5180
Cielesny dyskomfort	964	15 (1,6%)	1447	14 (1,0%)	1,61 (0,78; 3,32) p=0,1982	0,01 (0,00; 0,02) p=0,2149	484	3 (0,6%)	2,51 (0,73; 8,63) p=0,1440	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0801
Biegunka	964	10 (1,0%)	1447	17 (1,2%)	0,88 (0,41; 1,92) p=0,7535	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,7503	484	6 (1,2%)	0,84 (0,31; 2,29) p=0,7285	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,7358
Nieżyt żołądka i jelit	964	10 (1,0%)	1447	16 (1,1%)	0,94 (0,43; 2,06) p=0,8735	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8727	484	3 (0,6%)	1,67 (0,46; 6,05) p=0,4324	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,3878
Wymioty	964	6 (0,6%)	1447	19 (1,3%)	0,47 (0,19; 1,18) p=0,1095	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,0781	484	3 (0,6%)	1,00 (0,25; 4,00) p=0,9953	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9953
<b>Drugi sezon<sup>4</sup></b>										
Gorączka	1461	83 (5,7%)	741	39 (5,3%)	1,08 (0,75; 1,56) p=0,6858	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,6819	nd.	nd.	nd.	nd.

AEs	TLAIV		PBOs <sup>2</sup>		TLAIV vs PBOs		PBOe <sup>3</sup>		TLAIV vs PBOe	
	N <sup>1</sup>	n* (%)	N <sup>1</sup>	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N <sup>1</sup>	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1461	73 (5,0%)	741	35 (4,7%)	1,06 (0,71; 1,57) p=0,7792	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,7772	nd.	nd.	nd.	nd.
Katar	1461	56 (3,8%)	741	30 (4,0%)	0,95 (0,61; 1,46) p=0,8051	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,8067	nd.	nd.	nd.	nd.
Kaszel	1461	41 (2,8%)	741	18 (2,4%)	1,16 (0,67; 2,00) p=0,6051	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,5962	nd.	nd.	nd.	nd.
Zapalenie gardła	1461	20 (1,4%)	741	12 (1,6%)	0,85 (0,42; 1,72) p=0,6428	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,6514	nd.	nd.	nd.	nd.
Zapalenie oskrzeli	1461	18 (1,2%)	741	4 (0,5%)	2,28 (0,78; 6,72) p=0,1342	0,01 (0,00; 0,01) p=0,0794	nd.	nd.	nd.	nd.
Zapalenie ucha środkowego	1461	16 (1,1%) <sup>5</sup>	741	14 (1,9%) <sup>5</sup>	0,58 (0,28; 1,18) p=0,1332	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,1631	nd.	nd.	nd.	nd.
Nieżyt żołądka i jelit	1461	15 (1,0%)	741	4 (0,6%)	1,90 (0,63; 5,71) p=0,2517	0,00 (0,00; 0,01) p=0,1964	nd.	nd.	nd.	nd.
Skurcz oskrzeli	1461	10 (0,7%)	741	9 (1,2%)	0,56 (0,23; 1,38) p=0,2097	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,2456	nd.	nd.	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

4 w drugim roku pacjenci otrzymywali PBOs;

5 dane przedstawiono również w publikacji *Block 2011* jako AEs występujące w ciągu 10 dni po podaniu szczepionki;

6 w publikacji *Block 2011* raportowano inne odsetki, TLAI vs PBO 1,8% vs 2,2%, p= 0,113.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

### Pierwszy sezon

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

### Drugi sezon

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

#### 8.5.5.4 SAEs

Informacje dotyczące częstości występowania jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowywanych w próbie *Bracco 2009* podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 97. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009* – SAEs.

Jakiegokolwiek AEs	TLAIV		PBOs <sup>1</sup>		TLAIV vs PBOs		PBOe <sup>2</sup>		TLAIV vs PBOe	
	N	n* (%)	N	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	N	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Pierwszy sezon, dane dla TLAIV1d<sup>3</sup></b>										
Jakiegokolwiek AEs	1064	53 (5,0%)	526	22 (4,1%)	1,19 (0,73; 1,94) p=0,4809	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4672	546	19 (3,5%)	1,43 (0,86; 2,39) p=0,1713	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,1448
<b>Pierwszy sezon, dane dla TLAIV2d<sup>3</sup></b>										
Jakiegokolwiek AEs O <sup>2</sup>	1067	41 (3,8%)	526	22 (4,1%)	0,92 (0,55; 1,53) p=0,7433	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,7467	484	16 (3,3%)	1,16 (0,66; 2,05) p=0,6034	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,5927
<b>Drugi sezon<sup>4</sup></b>										
Jakiegokolwiek AEs	1461	23 (1,6%)	741	18 (2,4%)	0,65 (0,35; 1,19) p=0,1637	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,1902	nd.	nd.	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

3 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z diagramu przepływu pacjentów w przedstawionego na schemacie 2 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*;

4 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*; w drugim roku pacjenci otrzymywali PBOs;

TLAIV1d grupa pacjentów otrzymujących 1 dawkę TLAIV a następnie PBOs;

TLAIV2d grupa pacjentów otrzymujących 2 dawki TLAIV.

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

### Pierwszy sezon

Jak podali autorzy publikacji *Bracco 2009* w ciągu pierwszego roku  $\geq 1$  SAEs odnotowano u 5,0% pacjentów z grupy otrzymującej 2 dawki TLAIIV, 3,8% z grupy otrzymującej 1 dawkę TLAIIV oraz 4,1% pacjentów z grupy otrzymującej 1 dawkę PBOs lub dwie dawki PBOs oraz u 3,5% pacjentów z grupy otrzymującej 1 dawkę PBOe oraz 3,3%. W żadnym z analizowanych przypadków różnice ryzyka względnego pomiędzy grupami TLAIIV vs PBO nie były istotne statystycznie.

### Drugi sezon

W trakcie drugiego roku badania  $\geq 1$  SAEs odnotowano u 1,6% pacjentów z grupy TLAIIV oraz 2,4% pacjentów z grupy PBO.

#### 8.5.5.5 Zgony

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

### 8.5.6 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Tam 2007*

Ocena bezpieczeństwa prowadzona była na podstawie danych gromadzonych przez rodziców/opiekunów prawnych przez 11 kolejnych dni po podaniu TLAIIV lub PBO (włączając dzień podania). Raportowano także AEs występujące po tym okresie. AE było uznane za klinicznie istotne jeśli spełniało kryteria: 1) zdarzenia wymagające podania leków na receptę lub wydawanych bez recepty w ciągu 11 dni od podania, 2) jakiegokolwiek zdarzenie wymagające niezaplanowanej protokołem wizyty lekarskiej i/lub konsultacji w ciągu 11 dni od podania, 3) zdarzenia prowadzące do przerwania udziału w badaniu, 4) jakiegokolwiek inne zdarzenie klinicznie istotne występujące w dowolnym momencie badania. Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym hospitalizacje, były oceniane od momentu rozpoczęcia do zakończenia badania. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę.



### 8.5.6.1 Przypadki reakcji na szczepienie

W badaniu *Tam 2007* oceniano częstość występowania przypadków reaktogenności. Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 98. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Tam 2007*– przypadki reakcji na szczepienie.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
<b>Pierwszy sezon, pierwsza dawka</b>						
Gorączka 37,5 °C <sup>1</sup>	1770	393 (22,2%)	1188	209 (17,6%)	<b>1,25 (1,08; 1,45)</b> p=0,0037	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b> NNH=23 (14; 66) p=0,0028
Gorączka 38,6 °C <sup>1</sup>	1776	87 (4,9%)	1171	48 (4,1%)	1,20 (0,85; 1,69) p=0,3108	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,3011
Gorączka 40,0 °C <sup>1</sup>	1667	5 (0,3%)	1000	2 (0,2%)	1,50 (0,29; 7,72) p=0,6277	0,00 (0,00; 0,00) p=0,6077
Katar lub wydzielina z nosa	1856	1151 (62,0%)	1244	647 (52,0%)	<b>1,19 (1,12; 1,27)</b> p<0,0001	<b>0,10 (0,06; 0,14)</b> NNH=10 (8; 16) p<0,0001
Kaszel	1848	630 (34,1%)	1246	481 (38,6%)	<b>0,88 (0,80; 0,97)</b> p=0,0099	<b>-0,05 (-0,08; -0,01)</b> NNT=23 (13; 96) p=0,0106
Wymioty	1843	282 (15,3%)	1240	212 (17,1%)	0,89 (0,76; 1,05) p=0,1820	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,1863
Zmniejszenie aktywności (apatia)	1851	248 (13,4%)	1243	133 (10,7%)	<b>1,25 (1,03; 1,53)</b> p=0,0260	<b>0,03 (0,00; 0,05)</b> NNH=38 (20; 262) p=0,0224
Obniżenie apetytu	1851	448 (24,2%)	1244	245 (19,7%)	<b>1,23 (1,07; 1,41)</b> p=0,0035	<b>0,05 (0,02; 0,07)</b> NNH=23 (14; 65) p=0,0027
Drażliwość	1846	445 (24,1%)	1244	265 (21,3%)	1,13 (0,99; 1,29) p=0,0705	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0667
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	1854	395 (21,3%)	1239	228 (18,4%)	<b>1,16 (1,00; 1,34)</b> p=0,0497	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNH=35 (18; 1919) p=0,0460
Jakiegolwiek AE <sup>2</sup>	1838	1397 (76,0%)	1224	851 (69,5%)	<b>1,09 (1,04; 1,14)</b> p=0,0001	<b>0,06 (0,03; 0,10)</b> NNH=16 (11; 31) p<0,0001
<b>Pierwszy sezon, druga dawka</b>						
Gorączka 37,5 °C <sup>1</sup>	1586	241 (15,2%)	1093	164 (15,0%)	1,01 (0,84; 1,22) p=0,8922	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,8921
Gorączka 38,6 °C <sup>1</sup>	1600	64 (4,0%)	1079	41 (3,8%)	1,05 (0,72; 1,55) p=0,7935	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,7924

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Gorączka 40,0 °C <sup>1</sup>	1667	5 (0,3%)	1000	4 (0,4%)	0,75 (0,20; 2,79) p=0,6673	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,6772
Katar lub wydzielina z nosa	1661	827 (49,8%)	1118	510 (45,6%)	<b>1,09 (1,01; 1,18)</b> <b>p=0,0324</b>	<b>0,04 (0,00; 0,08)</b> <b>NNH=24 (13; 257)</b> <b>p=0,0306</b>
Kaszel	1656	568 (34,3%)	1116	374 (33,5%)	1,02 (0,92; 1,14) p=0,6683	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6676
Wymioty	1653	195 (11,8%)	1114	127 (11,4%)	1,03 (0,84; 1,28) p=0,7499	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7491
Zmniejszenie aktywności (apatia)	1663	133 (8,0%)	1116	96 (8,6%)	0,93 (0,72; 1,20) p=0,5698	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,5724
Obniżenie apetytu	1657	275 (16,6%)	1120	214 (19,1%)	0,87 (0,74; 1,02) p=0,0878	-0,03 (-0,05; 0,00) p=0,0916
Drażliwość	1656	260 (15,7%)	1113	167 (15,0%)	1,05 (0,87; 1,25) p=0,6194	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6178
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	1650	231 (14,0%)	1116	163 (14,6%)	0,96 (0,80; 1,15) p=0,6546	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6558
Jakiegokolwiek AE <sup>2</sup>	1622	1030 (63,5%)	1110	657 (59,2%)	<b>1,07 (1,01; 1,14)</b> <b>p=0,0243</b>	<b>0,04 (0,01; 0,08)</b> <b>NNH=24 (13; 170)</b> <b>p=0,0231</b>
<b>Drugi sezon<sup>3</sup></b>						
Gorączka 37,5 °C <sup>1</sup>	1344	242 (18,0%)	1329	218 (16,4%)	1,10 (0,93; 1,30) p=0,2727	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2722
Gorączka 38,6 °C <sup>1</sup>	1348	62 (4,6%)	1340	67 (5,0%)	0,92 (0,66; 1,29) p=0,6272	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,6271
Gorączka 40,0 °C <sup>1</sup>	1333	4 (0,3%)	1200	6 (0,5%)	0,60 (0,17; 2,12) p=0,4281	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,4290
Katar lub wydzielina z nosa	1352	838 (62,0%)	1341	743 (55,4%)	<b>1,12 (1,05; 1,19)</b> <b>p=0,0006</b>	<b>0,07 (0,03; 0,10)</b> <b>NNH=16 (10; 35)</b> <b>p=0,0005</b>
Kaszel	1350	567 (42,0%)	1337	543 (40,6%)	1,03 (0,94; 1,13) p=0,4655	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4654
Wymioty	1346	210 (15,6%)	1336	187 (14,0%)	1,11 (0,93; 1,34) p=0,2423	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2418
Zmniejszenie aktywności (apatia)	1354	134 (9,9%)	1333	120 (9,0%)	1,10 (0,87; 1,39) p=0,4284	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4280
Obniżenie apetytu	1347	295 (21,9%)	1340	268 (20,0%)	1,10 (0,95; 1,27) p=0,2264	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,2260
Drażliwość	1349	228 (16,9%)	1333	208 (15,6%)	1,08 (0,91; 1,29) p=0,3627	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,3624
Ból brzucha	1352	146 (10,8%)	1340	142 (10,6%)	1,02 (0,82; 1,27) p=0,8655	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,8655

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	1352	246 (18,2%)	1338	198 (14,8%)	<b>1,23 (1,04; 1,46)</b> p=0,0180	<b>0,03 (0,01; 0,06)</b> NNH=30 (17; 168) p=0,0175
Jakiegokolwiek AE <sup>2</sup>	1352	999 (73,9%)	1335	936 (70,1%)	<b>1,05 (1,01; 1,10)</b> p=0,0294	<b>0,04 (0,00; 0,07)</b> NNH=27 (14; 260) p=0,0291

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 temperatura w pachwinach (równoważne punkty odcięcia gorączki były stosowane dla temperatur uzyskanych doustnie lub doodbytniczo);

2 nie uwzględnia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych;

3 dane dla pacjentów, którzy otrzymali TLAIV wyłącznie w drugim roku analizowano łącznie z danymi dla pacjentów otrzymujących TLAIV zarówno w pierwszym jak i drugim roku.

### Pierwszy sezon, pierwsza dawka

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

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

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

### Pierwszy sezon, druga dawka

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

## Drugi sezon

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

### 8.5.6.2 Zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 11 dni od szczepienia

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

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

### 8.5.6.3 SAEs

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

#### 8.5.6.4 Przerwanie leczenia z powodu AEs

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

#### 8.5.6.5 Zgony

W trakcie badania *Tam 2007* odnotowano dwa zgony, oba w pierwszym roku jego trwania. Jedno dziecko zmarło z nieznanego przyczyny po krótkiej chorobie około 4 miesiące po przyjęciu drugiej dawki placebo. Drugie dziecko zmarło w wyniku przypadkowego utonięcia w 15 dni po otrzymaniu pierwszej dawki TLAIV. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z przyjmowanym leczeniem.

### 8.5.7 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006*

Ocena bezpieczeństwa prowadzona była na podstawie danych gromadzonych przez rodziców/opiekunów prawnych przez 11 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO (włączając dzień podania). Raportowano także AEs występujące po tym okresie. AE było uznane za klinicznie istotne jeśli spełniało kryteria: 1) zdarzenia wymagające podania leków na receptę lub wydawanych bez recepty w ciągu 11 dni od podania, 2) jakiegokolwiek zdarzenie wymagające niezaplanowanej wizyty lekarskiej i/lub konsultacji w ciągu 11 dni od podania, 3) zdarzenia prowadzące do przerwania udziału w badaniu, 4) jakiegokolwiek inne zdarzenie klinicznie istotne występujące w dowolnym momencie badania. Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym hospitalizacje, były oceniane od momentu rozpoczęcia do zakończenia badania.

Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę. W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawkowanie pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę TLAIV byli oceniani w ramach grupy TLAIV, natomiast w grupie PBO uwzględniano wyłącznie pacjentów otrzymujących PBO.

#### 8.5.7.1 Przypadki reakcji na szczepienie

W badaniu ocenie poddano częstość występowania reakcji reaktywności. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 99. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006* – przypadki reakcji na szczepienie.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
<b>Pierwszy sezon, pierwsza dawka</b>						
Gorączka $\geq 37,5$ °C <sup>1</sup>	919	294 (32,0%)	601	167 (27,8%)	1,15 (0,98; 1,35) p=0,0837	0,04 (0,00; 0,09) p=0,0784
Gorączka $\geq 38,6$ °C <sup>1</sup>	890	65 (7,3%)	575	42 (7,3%)	1,00 (0,69; 1,45) p=0,9994	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9994
Gorączka $\geq 40,0$ °C <sup>1</sup>	889	8 (0,9%)	500	2 (0,4%)	2,25 (0,48; 10,55) p=0,3039	0,00 (0,00; 0,01) p=0,2387
Katar lub wydzielina z nosa	1021	840 (82,3%)	682	514 (75,4%)	<b>1,09 (1,04; 1,15)</b> <b>p=0,0008</b>	<b>0,07 (0,03; 0,11)</b> <b>NNH=15 (10; 35)</b> <b>p=0,0007</b>
Ból gardła <sup>2</sup>	875	98 (11,2%)	610	72 (11,8%)	0,95 (0,71; 1,26) p=0,7193	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7205
Kaszel	964	541 (56,1%)	656	373 (56,9%)	0,99 (0,90; 1,08) p=0,7679	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7682
Wymioty	922	153 (16,6%)	634	109 (17,2%)	0,97 (0,77; 1,21) p=0,7566	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7573
Zmniejszenie aktywności (apatia)	929	224 (24,1%)	641	132 (20,6%)	1,17 (0,97; 1,42) p=0,1038	0,04 (-0,01; 0,08) p=0,0979
Obniżenie apetytu	950	358 (37,7%)	643	234 (36,4%)	1,04 (0,91; 1,18) p=0,6013	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,6000
Drażliwość	925	371 (40,1%)	635	242 (38,1%)	1,05 (0,93; 1,19) p=0,4289	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,4265
Ból głowy <sup>2</sup>	240	36 (15,0%)	169	15 (8,9%)	1,69 (0,96; 2,99) p=0,0708	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0540
Dreszcze	229	16 (7,0%)	170	19 (11,2%)	0,63 (0,33; 1,18) p=0,1469	-0,04 (-0,10; 0,02) p=0,1550
Ból mięśni	222	22 (9,9%)	162	12 (7,4%)	1,34 (0,68; 2,62) p=0,3971	0,03 (-0,03; 0,08) p=0,3838
Profilaktyczne podanie leków przeciwgorączkowych	820	146 (17,8%)	571	105 (18,4%)	0,97 (0,77; 1,21) p=0,7804	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,7810
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	839	224 (26,7%)	570	134 (23,5%)	1,14 (0,94; 1,37) p=0,1794	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,1733
Jakiegolwiek AE <sup>3</sup>	961	933 (97,1%)	616	596 (96,8%)	1,00 (0,99; 1,02) p=0,7104	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,7103
<b>Pierwszy sezon, druga dawka</b>						
Gorączka $\geq 37,5$ °C <sup>1</sup>	824	257 (31,2%)	554	180 (32,5%)	0,96 (0,82; 1,12) p=0,6101	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,6114
Gorączka $\geq 38,6$ °C <sup>1</sup>	809	89 (11,0%)	537	58 (10,8%)	1,02 (0,75; 1,39) p=0,9081	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,9079

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Gorączka $\geq 40,0$ °C <sup>1</sup>	800	4 (0,5%)	500	3 (0,6%)	0,83 (0,19; 3,71) p=0,8108	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8144
Katar lub wydzielina z nosa	905	659 (72,8%)	608	428 (70,4%)	1,03 (0,97; 1,10) p=0,3085	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,3065
Ból gardła <sup>2</sup>	807	92 (11,4%)	546	65 (11,9%)	0,96 (0,71; 1,29) p=0,7761	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7770
Kaszel	878	498 (56,7%)	597	334 (55,9%)	1,01 (0,93; 1,11) p=0,7691	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,7688
Wymioty	824	112 (13,6%)	566	77 (13,6%)	1,00 (0,76; 1,31) p=0,9949	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9949
Zmniejszenie aktywności (apatia)	821	202 (24,6%)	569	140 (24,6%)	1,00 (0,83; 1,21) p=0,9999	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9999
Obniżenie apetytu	869	293 (33,7%)	582	196 (33,7%)	1,00 (0,86; 1,16) p=0,9874	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9874
Drażliwość	844	266 (31,5%)	565	178 (31,5%)	1,00 (0,85; 1,17) p=0,9962	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9962
Ból głowy <sup>2</sup>	250	28 (11,2%)	168	20 (11,9%)	0,94 (0,55; 1,61) p=0,8245	-0,01 (-0,07; 0,06) p=0,8255
Dreszcze	247	23 (9,3%)	169	15 (8,9%)	1,05 (0,56; 1,95) p=0,8796	0,00 (-0,05; 0,06) p=0,8790
Ból mięśni	241	19 (7,9%)	162	11 (6,8%)	1,16 (0,57; 2,37) p=0,6824	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,6776
Profilaktyczne podanie leków przeciwgorączkowych	784	138 (17,6%)	518	99 (19,1%)	0,92 (0,73; 1,16) p=0,4889	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,4923
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	795	213 (26,8%)	516	147 (28,5%)	0,94 (0,79; 1,12) p=0,5006	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,5031
Jakiegokolwiek AE <sup>3</sup>	800	764 (95,5%)	529	504 (95,3%)	1,00 (0,98; 1,03) p=0,8480	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,8480
<b>Drugi sezon</b>						
Gorączka $\geq 37,5$ °C <sup>1</sup>	588	133 (22,6%)	394	86 (21,8%)	1,04 (0,82; 1,32) p=0,7705	0,01 (-0,05; 0,06) p=0,7696
Gorączka $\geq 38,6$ °C <sup>1</sup>	571	48 (8,4%)	387	29 (7,5%)	1,12 (0,72; 1,75) p=0,6107	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,6065
Gorączka $\geq 40,0$ °C <sup>1</sup>	667	2 (0,3%)	385	5 (1,3%)	0,23 (0,05; 1,18) p=0,0789	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,1041
Katar lub wydzielina z nosa	631	423 (67,0%)	437	268 (61,3%)	1,09 (1,00; 1,20) p=0,0590	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0561
Ból gardła <sup>2</sup>	600	72 (12,0%)	424	56 (13,2%)	0,91 (0,66; 1,26) p=0,5647	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,5676
Kaszel	630	306 (48,6%)	433	196 (45,3%)	1,07 (0,94; 1,22) p=0,2919	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,2882

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Wymioty	613	65 (10,6%)	423	47 (11,1%)	0,95 (0,67; 1,36) p=0,7959	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,7967
Zmniejszenie aktywności (apatia)	608	124/ (204%)	426	80 (18,8%)	1,09 (0,84; 1,40) p=0,5215	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,5182
Obniżenie apetytu	615	174 (28,3%)	425	117 (27,5%)	1,03 (0,84; 1,25) p=0,7877	0,01 (-0,05; 0,06) p=0,7872
Drażliwość	602	139 (23,1%)	415	100 (24,1%)	0,96 (0,77; 1,20) p=0,7095	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7105
Profilaktyczne podanie leków przeciwgorączkowych	576	91 (15,8%)	398	49 (12,3%)	1,28 (0,93; 1,77) p=0,1301	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,1197
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	569	112 (19,7%)	392	69 (17,6%)	1,12 (0,85; 1,47) p=0,4188	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,4134
Jakiegokolwiek AE <sup>3</sup>	621	500 (80,5%)	428	338 (79,0%)	1,02 (0,96; 1,09) p=0,5429	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,5420

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 temperatura w pachwinach (równoważne punkty odjęcia gorączki były stosowane dla temperatur uzyskanych doustnie lub doodbytniczo);

2 nie wszystkie dzieci były w stanie zwerbalizować oceniany objaw;

3 nie uwzględnia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych.

### Pierwszy sezon, pierwsza dawka

Spśród reakcji na szczepienie istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,15), NNH = 15 (95% CI: 10; 35), p = 0,0007. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń różnice w częstości ich występowania nie były znamienne.

Jak podali autorzy publikacji *Vesikari 2006* u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano dreszcze, 0,0% vs 16,7%, p = 0,029.



### Pierwszy sezon, druga dawka

Żadna z pośród analizowanych przypadków reaktogenności nie różniła się częstością występowania pomiędzy grupami interwencji i kontroli.

Jak podali autorzy publikacji *Vesikari 2006* u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie częściej obserwowano katar lub wydzielinę z nosa, 81,3% vs 74,6%,  $p = 0,035$ .

### Drugi sezon

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

#### 8.5.7.2 Zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 11 dni od szczepienia

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

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

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

Dodatkowo w publikacji *Belshe 2008* odnaleziono informację na temat zdarzeń niepożądanych występujących u > 1% pacjentów z grupy TLAIV, do których należało zapalenie ucha środkowego, odnotowane u 3% osób z grupy TLAIV vs 1% z grupy PBO.

### 8.5.7.3 Choroby dolnych dróg oddechowych zgłaszane jako AEs lub SAEs

Przypadki chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako AE były rzadkie, a ich częstość była zbliżona między grupami po podaniu pierwszej dawki (zapalenie płuc: 3 przypadki w grupie TLAIV vs 2 w grupie PBO; zapalenie oskrzeli: vs 5; zapalenie oskrzelików: 4 vs 2; skurcz oskrzeli: 7 vs 11) oraz drugiej dawki (zapalenie płuc: 6 przypadków w grupie TLAIV vs 4 w grupie PBO; zapalenie oskrzeli: 13 vs 15; zapalenie oskrzelików: 2 vs 4; skurcz oskrzeli: 8 vs 7, zakażenia dolnych dróg oddechowych: 1 vs 0).

Przypadki chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE w okresie od podania pierwszej dawki do zakończenia pierwszego okresu grypowego były zbliżone w ramionach interwencji i kontroli (zapalenie płuc 11 przypadków w grupie TLAIV vs 9 w grupie PBO, zapalenie oskrzeli: 3 vs 1, skurcz oskrzeli: 2 vs 2; zapalenie oskrzelików: 1 vs 2).

U dzieci w wieku od 6 do < 12 m.ż. do raportowanych przypadków chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE należały: zapalenie płuc (2 przypadki w grupie TLAIV vs 1 w grupie PBO), zapalenie oskrzeli (2 vs 0) oraz skurcz oskrzeli (1 vs 0).

W trakcie drugiego sezonu grypowego odnotowano 6 przypadków chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE, wszystkie w grupie TLAIV (zapalenie płuc n = 5 i skurcz oskrzeli n = 1).

### 8.5.7.4 SAEs

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

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

### 8.5.7.5 Przerwanie leczenia z powodu AEs

W badaniu *Vesikari 2006* odnotowano cztery przypadki przerwania leczenia związanego z zdarzeniami niepożądanymi (2 w grupie TLAIV i 2 w grupie PBO). Trzy z nich uznano za niezwiązane ze stosowanym w badaniu leczeniem, a 1 (idiopatyczna plamica małopłytkowa w grupie OBO) została oceniona jako prawdopodobnie niezwiązana z interwencją stosowaną w próbie.

### 8.5.7.6 Zgony

Jak podali autorzy publikacji *Vesikari 2006* w trakcie badania nie odnotowano żadnego zgonu.

## 8.5.8 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a*

Ocena bezpieczeństwa prowadzona była na podstawie danych gromadzonych przez rodziców/opiekunów prawnych przez 21 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO, natomiast dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie 42 dni. Dodatkowo gromadzono dane na temat klinicznie istotnych AEs, przez które rozumiano: 1) zdarzenia, które wymagały przepisania leku w ciągu 21 dni po szczepieniu, 2) zdarzenia, które wymagały wizyty lekarskiej lub konsultacji w ciągu 21 dni po szczepieniu, oraz 3) zdarzenia, które spowodowały zakończenie udziału w badaniu lub jakiegokolwiek inne zdarzenie uznane za istotne klinicznie przez badacza, które wystąpiły w jakimkolwiek czasie w trakcie badania. Ocena bezpieczeństwa była prowadzona wśród wszystkich dzieci włączonych do badania, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki.

### 8.5.8.1 Przypadki reakcji na szczepienie

W poniższej tabeli podsumowano dane zaprezentowane w publikacji *Vesikari 2006a* dotyczące częstości występowania reakcji na szczepienie w okresie 10 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki.

Tabela 100. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a* – przypadki reakcji na szczepienie.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Gorączka $\geq 38$ °C	84	43 (51,2%)	86	44 (51,2%)	1,00 (0,75; 1,34) p=0,9971	0,00 (-0,15; 0,15) p=0,9971

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Gorączka $\geq 39,1$ °C	75	3 (4,0%)	77	8 (10,4%)	0,39 (0,11; 1,40) p=0,1464	-0,06 (-0,15; 0,02) p=0,1235
Kaszel	93	47 (50,5%)	97	49 (50,5%)	1,00 (0,76; 1,33) p=0,9976	0,00 (-0,14; 0,14) p=0,9976
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	96	77 (80,2%)	97	73 (75,3%)	1,07 (0,92; 1,24) p=0,4092	0,05 (-0,07; 0,17) p=0,4076
Ból gardła	92	11 (12,0%)	96	13 (13,5%)	0,88 (0,42; 1,87) p=0,7450	-0,02 (-0,11; 0,08) p=0,7444
Drażliwość	94	39 (41,5%)	95	32 (33,7%)	1,23 (0,85; 1,78) p=0,2702	0,08 (-0,06; 0,22) p=0,2665
Ból głowy	89	4 (4,5%)	94	3 (3,2%)	1,41 (0,32; 6,12) p=0,6478	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,6473
Dreszcze	91	4 (4,4%)	95	6 (6,3%)	0,70 (0,20; 2,39) p=0,5642	-0,02 (-0,08; 0,05) p=0,5599
Wymioty	95	6 (6,3%)	95	6 (6,3%)	1,00 (0,33; 2,99) p=1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p=1,0000
Ospałość	94	19 (20,2%)	94	21 (22,3%)	0,90 (0,52; 1,57) p=0,7217	-0,02 (-0,14; 0,10) p=0,7214
Bóle mięśni	87	2 (2,3%)	91	3 (3,3%)	0,70 (0,12; 4,07) p=0,6889	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,6858
Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	95	13 (13,7%)	95	16 (16,8%)	0,81 (0,41; 1,59) p=0,5462	-0,03 (-0,13; 0,07) p=0,5447

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

### 8.5.8.2 Klinicznie istotne AEs

W publikacji *Vesikari 2006a* zaprezentowano dane na temat klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych. Informacje dotyczące najczęstszych zdarzeń tego typu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 101. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a* – klinicznie istotne AEs.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N <sup>1</sup>	n* (%)	N <sup>1</sup>	n* (%)		
Zapalenie ucha środkowego	98	12 (12,2%)	99	16 (16,2%)	0,76 (0,38; 1,52) p=0,4334	-0,04 (-0,14; 0,06) p=0,4302

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 przyjęto liczebność pacjentów poddanych randomizacji do grup.

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

### 8.5.8.3 SAEs

W badaniu *Vesikari 2006a* oceniano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 102. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a* – SAEs.

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 przyjęto liczebność pacjentów poddanych randomizacji do grup.

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

### 8.5.8.4 Przerwanie leczenia z powodu AEs

W badaniu *Vesikari 2006a* odnotowano jeden przypadek przerwania leczenia związanego z zdarzeniami niepożądanymi w grupie PBO.

Tabela 103. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a* – przerwanie leczenia z powodu AEs.

AEs	TLAIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N <sup>1</sup>	n (%*)	N <sup>1</sup>	n (%*)		
AEs prowadzące do przerwania leczenia	98	0 (0,0%)	99	1 (1,0%)	0,34 (0,01; 8,17) p=0,5034	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,4734

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 przyjęto liczebność pacjentów poddanych randomizacji do grup.

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

### 8.5.9 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Zangwill 2001*

W publikacji *Zangwill 2001* przedstawiono ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci odsetków pacjentów z poszczególnym zdarzeniem. Autorzy nie podali jednak liczby pacjentów z poszczególnym zdarzeniem, a dla liczebności grup uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa jedynie zakres liczby pacjentów (94-100 pacjentów), co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy własnej. W związku z tym w poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie dane oryginalne z publikacji źródłowej.

Tabela 104. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Zangwill 2001*–AEs.

AEs	TLAIV grupa 1	TLAIV grupa 2	TLAIV grupa 3	TLAIV grupa 4	PBO
<b>pierwsza dawka</b>					
gorączka > 37,7°C	19%	17%	16%	26%	14%
katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	64% p<0,05	68% p<0,05	65% p<0,05	63% p < 0,05	49%
ból gardła	8%	7%	4%	4%	9%
zmniejszona aktywność (apatia)	13%	20%	14%	21%	16%
kaszel	23%	33%	21%	15%	24%
ból głowy	6% p<0,05	10% p<0,05	11% p<0,05	8% p < 0,05	2%
ból mięśni	8%	7%	3%	6%	6%
dreszcze	6%	9%	2%	8%	8%
wymioty	11%	8%	8%	8%	9%
drażliwość	37%	35%	32%	35%	33%
<b>druga dawka</b>					
gorączka > 37,7°C	12%	12%	11%	7%	9%

AEs	TLAIV grupa 1	TLAIV grupa 2	TLAIV grupa 3	TLAIV grupa 4	PBO
katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	35%	39%	38%	27%	31%
ból gardła	5%	4%	7%	5%	6%
zmniejszona aktywność (apatia)	16%	22%	12%	9%	10%
kaszel	18%	22%	25%	16%	15%
ból głowy	5%	5%	5%	6%	4%
ból mięśni	3%	4%	3%	2%	3%
dreszcze	7% p<0,05	6% p<0,05	4% p<0,05	3%	0%
wymioty	8%	7%	5%	6%	4%
drażliwość	24%	26%	24%	21%	25%

Jak podali autorzy publikacji *Zangwill 2001* przedstawiono w każdej z grup TLAIV podanie szczepionki było dobrze tolerowane i bezpieczne. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa.

### Po podaniu 1. dawki

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

### Po podaniu 2. dawki

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

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

## 9 TLAIV vs TIV – badania z randomizacją

### 9.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery badania z randomizacją oceniające porównanie TLAIV vs TIV: *Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007*, *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015*. Dodatkowe wyniki z wymienionych prób odnaleziono w publikacjach: *Ambrose 2014*, *Ambrose 2014a*, *Belshe 2008*, *Block 2011* i *Heikkinen 2013* (dla badań *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*).

Do badania III fazy *Ashkenazi 2006* rekrutowano pacjentów w 114 ośrodkach na terenie 9 państw europejskich (w tym w Polsce) oraz Izraela w okresie od 4 października 2002 r. do 2 czerwca 2003 r. Do próby *Belshe 2007*, również stanowiącej badanie III fazy, rekrutowano pacjentów z 249 ośrodków (gabinetów lekarskich oraz przychodni podstawowej opieki zdrowotnej) w 16 krajach Europy i Bliskiego Wschodu (pochodziło z nich 45% badanych), Stanach Zjednoczonych (49% badanych) oraz 3 państwach azjatyckich (6% badanych). Do badań *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015* rekrutowano pacjentów z 2 ośrodków na terenie Stanów Zjednoczonych (różne ośrodki w obu badaniach).

Sponsorem prób *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* były Wyeth Vaccines Research oraz MedImmune, natomiast badania *Ilyushina 2015* Division of Intramural Research of the NIAID, National Institutes of Health; American Recovery and Reinvestment Act funding; Bill & Melinda Gates Foundation. Badanie *Hoft 2011* było sponsorowane przez Vaccine and Treatment Evaluation Unit oraz grant z National Institutes of Health. Zgromadzone w próbie *Belshe 2007* dane były opracowywane przez biostatystyka zatrudnionego przez sponsora badania, natomiast w pozostałych próbach nie określono roli sponsora w opracowywaniu wyników.

W badaniu *Ashkenazi 2006* założono zarówno ocenę równoważności (*noninferiority*), a także wyższości (*superiority*). Oszacowano, że aby z 90% mocą statystyczną wykryć brak różnic oraz z 80% mocą statystyczną różnice pomiędzy grupami w efektywności szczepienia, należy włączyć do próby 1760 osób, po 880 do każdego z ramion. Przyjęto, że hipoteza równoważności będzie udowodniona, jeśli dolny zakres 90% przedziału ufności dla oszacowania efektywności szczepienia będzie przyjmował wartości powyżej -0,5, natomiast dla hipotezy wyższości, jeśli dolny zakres 95% przedziału ufności będzie przyjmował wartości powyżej 0. W próbie *Belshe 2007* oszacowano, że aby z ponad 90% mocą statystyczną wykryć wyższość szczepionki TLAIV nad TIV do badania należy włączyć grupę 8500 dzieci, zakładając, że częstość przypadków grypy w grupie TIV wyniesie 3,0% i w grupie TLAIV 1,8% (względna skuteczność na poziomie



40%) oraz przyjmując, że dane wystarczające do opracowania wyników zostaną zebrane od 90% dzieci z populacji *per protocol*. W protokole badania sprecyzowano, że względna skuteczność odnosi się do względnego zmniejszenia częstości przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie i została zdefiniowana jako  $(1 - RR) \times 100$ ; gdzie RR jest to obserwowana częstość przypadków w grupie TLAIV podzielona przez obserwowaną częstość w grupie TIV. Przedziały ufności zostały skonstruowane przy użyciu dokładnej metody dwumianowej dla wielu warstw, uwarunkowanej całkowitą liczbą przypadków, z korektą średniego prawdopodobieństwa. Metoda ta szacuje wspólne ryzyko względne dla wszystkich warstw i określa warunkowe maksimum dla szacowanego punktu wiarygodności z dokładnym przedziałem ufności, dostosowując go do czasu trwania obserwacji. W dalszej kolejności dane były stratyfikowane według wieku pacjentów w momencie podania pierwszej dawki (6-23, 24-35 i 36-59 miesięcy), wcześniejszego zaszczepienia przeciw grypie (tak/ nie), nawracającego świszczącego oddechu w wywiadzie (tak/ nie) i kraju zamieszkania. Jeśli dolna granica 95-procentowego przedziału ufności wynosiła  $> -30\%$ , uznawano za spełnione kryterium *noninferiority* dla względnej skuteczności, a następnie wykonano ocenę statystycznie dla kryterium *superiority* dla skuteczności względnej. Kryterium to było spełnione, jeśli dolna granica 95-procentowego przedziału ufności wynosiła  $> 0\%$ . Dla prób *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015* nie przeprowadzono formalnego oszacowania liczebności populacji. Jak podali autorzy, badania te nie miały na celu określenia wyższości (*superiority*) szczepionki TLAIV vs TIV, a jedynie ocenę immunogenności obu szczepionek oraz częstości i zakres wydalania wirusa (*virus shedding*). Z tego względu w niniejszym raporcie uwzględniono jedynie ocenę bezpieczeństwa przedstawioną w tych badaniach.

W trakcie oceny skuteczności w badaniu *Ashkenazi 2006* zdefiniowano dwie populacje: mITT – dzieci, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki oraz *per-protocol* – dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepionki i u których nie odnotowano poważnego naruszenia protokołu badania. Ocena w populacji mITT była prowadzona na podstawie przypadków grypy występujących od dnia podania pierwszej dawki szczepionki do zakończenia okresu obserwacji (31 maja 2003 r.), natomiast w populacji *per-protocol* na podstawie przypadków grypy występujących w okresie od 15 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki lub od momentu rozpoczęcia sezonu grypowego, zależnie które występowało później. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono oddzielnie dla populacji składającej się z osób, które otrzymały 1 dawkę szczepionki (*dose 1 safety analysis population*) oraz dla osób po dwóch dawkach (*dose 2 safety analysis population*). W próbie *Belshe 2007* podstawową analizę skuteczności przeprowadzono w populacji *per-protocol* tj. wśród dzieci poddanych randomizacji, które nie miały poważnego naruszenia protokołu i obejmowała wszystkie potwierdzone hodowlami przypadki występujące  $\geq 14$  dni po ostatniej wymaganej dawce szczepionki. Analiza dla pierwszorzędných punktów końcowych została dodatkowo

przeprowadzona w populacji ITT. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie dzieci, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (populacja mITT). W próbie *Ilyushina 2015* analizy immunogenności prowadzono wśród 11 dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV oraz 15 dzieci, które otrzymały jedną dawkę TLAIV i jedną dawkę TIV, natomiast analizę bezpieczeństwa wśród wszystkich dzieci, dla których były dostępne dane. W ramach niniejszego raportu zostały jednak uwzględnione dane dla analizy bezpieczeństwa dla grupy otrzymujących po jednej lub dwie dawki TLAIV lub TIV.

Tabela 105. Charakterystyka metodyki badań oceniających porównanie TLAIV vs TIV.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Ashkenazi 2006</i> (D153-P514, NCT00192205)	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	sezon grypowy 2002-2003	tak	TLAIV vs TIV: 1101 vs 1086	skuteczność: mITT <sup>1</sup> , <i>per-protocol</i> <sup>2</sup> ; bezpieczeństwo <sup>3</sup>	114 ośrodków w 10 krajach (w tym w Polsce)	Wyeth Vaccines Research, Medimmune
<i>Belshe 2007</i> (M1-CP11, NCT00128167)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	sezon grypowy 2004-2005	tak	TLAIV vs TIV: 4232 vs 4232	skuteczność: <i>per-protocol</i> <sup>4</sup> , ITT <sup>5</sup> ; bezpieczeństwo: mITT <sup>1</sup>	249 ośrodków w 20 krajach	Wyeth Vaccines Research, Medimmune <sup>3</sup>
<i>Hoft 2011</i> (NCT00231907)	badanie eksploracyjne <sup>7</sup>	IIA/2 (R1; B0; W1)	sezon grypowy 2005-2006 i 2006-2007	nie	TLAIV vs TIV <sup>8</sup> : 13 vs 14	Immunogenność: mITT, bezpieczeństwo: chorzy otrzymujący określoną dawkę szczepienia	2 ośrodki (USA)	Vaccine and Treatment Evaluation Unit oraz grant z National Institutes of Health
<i>Ilyushina 2015</i> (NCT01246999)	badanie eksploracyjne <sup>7</sup>	IIA/2 (R1; B0; W1)	sezon grypowy 2010-2011 i 2011-2012	nie	TLAIV vs TIV <sup>8</sup> : 11 vs 3	Immunogenność, bezpieczeństwo <sup>9</sup>	2 ośrodki (USA)	Division of Intramural Research of the NIAID, National Institutes of Health; American Recovery and Reinvestment Act funding; Bill & Melinda Gates Foundation

NIAID – National Institute of Allergy and Infectious Diseases;

- 1 dzieci poddane randomizacji, które otrzymały  $\geq 1$  dawkę szczepionki;
- 2 dzieci poddane randomizacji, które otrzymały dwie dawki szczepionki i u których nie odnotowano poważnego naruszenia protokołu badania;
- 3 ocena prowadzona w oddzielnie dla populacji składającej się osób, które otrzymały 1 dawkę szczepionki (*dose 1 safety analysis population*) oraz dla osób po dwóch dawkach (*dose 2 safety analysis population*);
- 4 dzieci poddane randomizacji, u których nie odnotowano poważnego naruszenia protokołu;
- 5 dodatkowa ocena dla pierwszorzędnym punktów końcowych;
- 6 pierwszy rok: 5 październik 2010 -31 styczeń 2011; drugi rok: 27 wrzesień 2011-1 luty 2012;
- 7 badanie miało na celu ocenę immunogenności obu szczepionek oraz częstości i zakresu wydalania wirusa (*virus shedding*);
- 8 dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV oraz dzieci, które otrzymały dwie dawki TIV;

- 9 analizy immunogenności i wydalania wirusa prowadzono wśród 11 dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV oraz 15 dzieci, które otrzymały jedną dawkę TLAIV i jedną dawkę TIV, natomiast analizę bezpieczeństwa wśród wszystkich dzieci, dla których były dostępne dane. W ramach niniejszego raportu zostały jednak uwzględnione dane dla analizy bezpieczeństwa dla grupy otrzymujących po jednej lub dwie dawki TLAIV lub TIV.

W próbie *Ashkenazi 2006* randomizacji do ramion TLAIV i TIV poddano 1012 i 1086 osób, natomiast w badaniu *Belshe 2007* po 4232 osób do każdego z ramion. Z kolei w próbie *Ilyushina 2015* w pierwszym roku badania prowadzono randomizację do grup otrzymujących: dwie dawki TLAIV, dwie dawki TIV jedną dawkę TLAIV a następnie TIV, jedną dawkę TIV a następnie TLAIV, natomiast w drugim roku badania jedynie do grup, w których pacjenci otrzymywali dwie dawki TLAIV lub jedną dawkę TLAIV i jedną dawkę TIV. W publikacji *Ilyushina 2015* podano jedynie, że w badaniu uczestniczyło 34 dzieci, a analizy główne prowadzono wśród 11 dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV oraz 15 dzieci, które otrzymały jedną dawkę TLAIV i jedną dawkę TIV (nie uwzględniono danych pochodzących z obserwacji dzieci, które otrzymały dwie dawki TIV n = 3 oraz jedną dawkę TLAIV i n = 2). W badaniu *Hoft 2011* uwzględniono 56 dzieci w wieku 6-35 miesięcy. Ogółem, 53 (94,6%) pacjentów otrzymało obie dawki szczepionki i zostali uwzględnieni w ocenie immunogenności oraz wydalania wirusa (*viral shedding*), natomiast pełny okres 7-miesięcznej obserwacji w kierunku bezpieczeństwa ukończyło 52 (92,9%) pacjentów – przyczynami wykluczeń były zdarzenia niepożądane u 1 (1,8%) pacjenta, utrata z obserwacji u kolejnego pacjenta, oraz inne przyczyny w przypadku 2 (3,6%) osób. Rekrutację prowadzono w sezonach grypy 2005-2006 oraz 2006-2007, dzieci poddano randomizacji do 4 grup w zależności od planowanego podania 1 i 2 dawki szczepionki: TIV/TIV (n = 14), LAIV/LAIV (n = 13), TIV/LAIV (n = 13) oraz LAIV/TIV (n = 15). W ramach niniejszego raportu zostały uwzględnione dane dla analizy bezpieczeństwa obu badań *Ilyushina 2015* oraz *Hoft 2011*, dla grup otrzymujących po jednej lub dwie dawki TLAIV lub TIV.

Przebieg pacjentów w analizowanych badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 106. Przebieg pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.

Badanie	Randomizacja (populacja ITT)	Pacjenci włączeni do oceny bezpieczeństwa	Wycofanie z badania				Ukończenie badania	Ukończenie leczenia
			Ogółem	AEs	Utrata z obserwacji	Inne		
<i>Ashkenazi 2006</i>	TLAIV	1101	TLAIV1d: 1067 (96,9%) TLAIV2d: 1029 (93,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	1101 (100%) 1101 (100%)
	TIV	1086	TIV1d: 1050 (96,7%) TIV2d: 1012 (93,2%)	1 (<0,01%*)	1 (<0,01%*)	bd.	bd.	1085 (99,9%) 1085 (99,9%)
<i>Belshe 2007</i>	TLAIV	4232	4179 (98,7%)	bd.	bd.	19 (0,5%)	bd.	bd.

	TIV	4232	4173 (98,6%)	bd.	bd.	17 (0,5%)	bd.	bd.	bd.
<i>Hoft 2011</i>	ogółem	56	55 (98,2%)	4 (7,1%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	2 (3,6%)	52 (92,9%)	bd.
<i>Ilyushina 2015</i>	TLAIV	34	TLAIV1d: 13 (38,2%)	3 (9%*)	bd.	1 (3%*)	2 (6%*)	31 (91%)	31 (91%*)
			TLAIV2d: 11 (32,4%)						
	TIV	TIV1d: 18 (52,9%) TIV2d: 3 (8,8%)	bd.						

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy publikacji *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* przedstawili bardziej szczegółowo przyczyny wykluczenia pacjentów z analizy skuteczności – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 107. Przyczyny wykluczenia z analizy skuteczności w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.

Przyczyny wykluczenia z analizy skuteczności	<i>Ashkenazi 2006</i> <sup>1</sup>		<i>Belshe 2007</i>	
	TLAIV (N=1101)	TIV (N=1086)	TLAIV (N=4232)	TIV (N=4232)
nie podano żadnej z dawek szczepionki	nd.	nd.	34 (0,8%)	36 (0,9%)
brak 2 dawki szczepionki/otrzymanie nieprawidłowej liczby dawek <sup>2</sup>	39 (3,5%)	34 (3,1%)	238 (5,6%)	190 (4,5%)
otrzymanie niepełnej/nieprawidłowej dawki ocenianej szczepionki <sup>2</sup>	1 (0,1%)	1 (0,1%)	7 (0,2%)	29 (0,7%)
podanie dwóch dawek PBO lub szczepionki w ramach jednego podania	nd.	nd.	11 (0,3%)	6 (0,14%)
uprzednie podanie/podanie w trakcie badania szczepionki przeciw grypie <sup>2</sup>	1 (0,1%)	3 (0,3%)	–	1 (0,02%)
podanie szczepionki w ramach innego badania klinicznego	1 (0,1%)	–	nd.	nd.
podanie innej szczepionki niż przypisanej w wyniku randomizacji	1 (0,1%)	–	nd.	nd.
podanie jedynie szczepionki inaktywowanej	nd.	nd.	1 (0,02%)	1 (0,02%)
rodzaj podanej szczepionki niemożliwy do zidentyfikowania	nd.	nd.	15 (0,4%)	16 (0,4%)
podanie szczepionki MMR w ciągu 28 dni od ocenianej szczepionki	3 (0,3%)	3 (0,3%)	nd.	nd.
podanie szczepionki OPV w ciągu 28 dni od ocenianej szczepionki	1 (0,1%)	2 (0,2%)	nd.	nd.
podanie leków przeciw grypie w ciągu 14 dni od ocenianej szczepionki	nd.	nd.	2 (0,05%)	–
< 2 schorzenia układu oddechowego potwierdzone diagnozą lekarską	4 (0,4%)	3 (0,3%)	nd.	nd.
wywiad medyczny spełniający kryteria wykluczenia	1 (0,1%)	–	nd.	nd.
randomizacja nie przebiegająca zgodnie z protokołem	–	6 (0,6%)	nd.	nd.

MMR – szczepienie przeciw odrze, śwince i różyczce (z ang. *measles-mumps-rubella*);

- OPV    szczepionka doustna przeciwko polio (z ang. *Oral Poliovirus Vaccine*);  
 1      pacjenci mogli być wykluczeni z więcej niż jednej przyczyny;  
 2      odpowiednio w badaniu *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

Uwzględnione badania różniły się jakością. Najwyższą ocenę w skali Jadad (5/5 punktów) uzyskała próba *Belshe 2007*, w które zastosowano podwójne zaślepienie. Badanie *Ashkenazi 2006* było próbą bez zaślepienia, dlatego zostało ocenione na 3 punkty w skali Jadad. W przypadku badań *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015*, autorzy podali jedynie że badania były randomizowanymi badaniami, bez zaślepienia – w związku z tym uzyskały one ocenę jakości 2 w skali Jadad. W każdym za badań przedstawiono informacje odnośnie przepływu pacjentów w badaniu.

Analizowane badania poddano również ocenie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, według narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration*. Wyniki tej oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 108. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV, przy użyciu narzędzia ROB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b>Ashkenazi 2006</b>						
Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Belshe 2007</b>						
Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Hoft 2011</b>						
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<i>Ilyushina 2015</i>						
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie

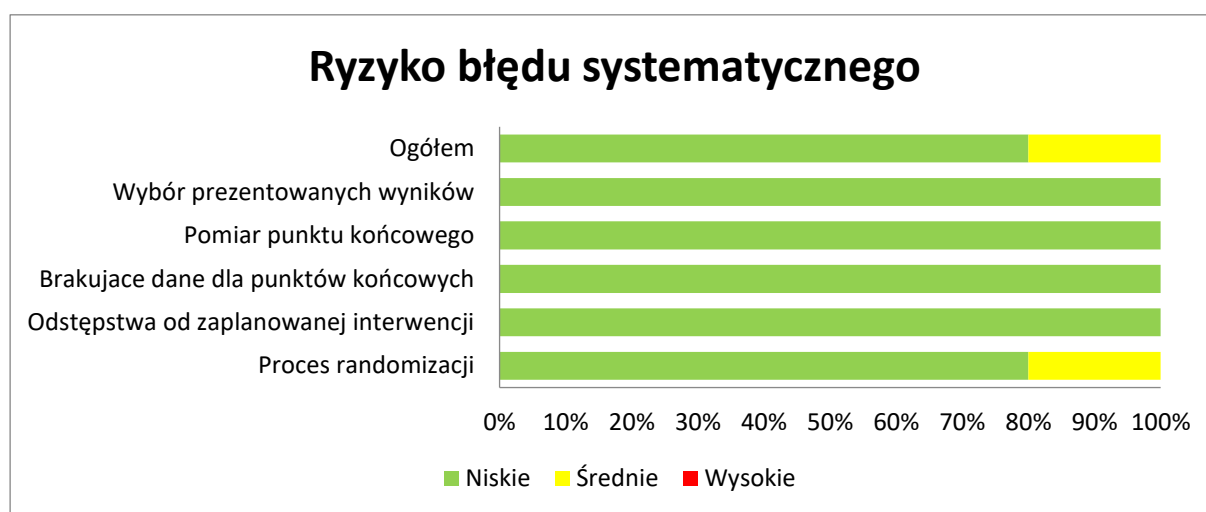
W przypadku badań *Ashkenazi 2006* oraz *Belshe 2007*, stwierdzono niskie ryzyko pojawienia się błędu systematycznego w każdej z ocenianych domen narzędzia ROB2. Oba badania były próbami z randomizacją i w obu została ona wykonana poprawnie (komputerowe systemy randomizacji, randomizacja centralna). Próba *Ashkenazi 2006* była prowadzona bez zaślepienia, natomiast w próbie *Belshe 2007* zastosowano podwójne zaślepienie, ale w obu przypadkach nie stwierdzono odstępstw od zaplanowanych interwencji – wyniki skuteczności oceniano co prawda głównie w populacji *per-protocol*, ale w obu badaniach populacje te stanowiły większość populacji ITT (ponad 95%), ponadto autorzy obu badań przedstawili również wyniki w pewnym zakresie wyników analiz w populacji ITT celem potwierdzenia wyników populacji *per-protocol*. Ocenę bezpieczeństwa zadeklarowano w populacji chorych otrzymujących szczepienie i stanowiły one w obu badaniach większość populacji ITT (ponad 93%), ale wyniki przedstawiono dla różnej liczby pacjentów – uznano, że jest mało prawdopodobne, by wynikało to z celowego ukrywania niekorzystnych wyników, raczej wynikało to ze specyfiki badań nad szczepieniami – różna liczba osób otrzymywała obie dawki szczepionek, a część pacjentów w bardzo małym wieku nie mogła zwerbalizować niektórych ocenianych objawów. W ramach skuteczności klinicznej oceniano w tych badaniach obiektywne punkty końcowe – laboratoryjnie potwierdzoną gripę, bądź klinicznie zdiagnozowane zapalenie ucha środkowego lub występowanie schorzeń dolnych dróg oddechowych. W związku z powyższymi, ryzyko błędu systematycznego wynikające z pomiarów punktów końcowych uznano również za niskie, podobnie jak ryzyko pojawienia się błędów systematycznych wynikających z selekcji raportowanego wyniku.

Badania *Hoft 2011* i *Ilyushina 2015* zostały wykorzystane jedynie w ocenie bezpieczeństwa szczepienia. Obie te próby zostały opisane jako randomizowane, jednak poza tą informacją autorzy nie podali żadnych dodatkowych szczegółów odnośnie sposobu prowadzenia randomizacji, więc ryzyko błędu systematycznego wynikające z procesu randomizacji uznano za średnie. W przypadku pozostałych domen ryzyko pojawienia się błędu systematycznego uznano za niskie – ocenę bezpieczeństwa wykonano w tych badaniach u większości pacjentów (98% w badaniu *Hoft 2011* oraz 91% w badaniu *Ilyushina 2015*) i pomimo że ocena bezpieczeństwa w części ocenianych zdarzeń może nie być obiektywnym punktem

końcowym, to uznano że w przypadku szczepionek, które stosowane były w obu grupach pacjentów, oczekiwano wystąpienia zdarzeń niepożądanych, więc jest mało prawdopodobne, by wiedza o stosowanej interwencji wpływała na ocenę punktu końcowego. Podobnie za niskie uznano ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu selekcji raportowanego wyniku.

Wyniki oceny ROB2 analizowanych badań podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 84. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV, przy użyciu narzędzia ROB2.



## 9.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 9.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W trzech analizowanych badaniach (*Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007* oraz *Hoft 2011*) uwzględniano dzieci już w wieku 6 miesięcy, podczas, gdy do próby *Ilyushina 2015* włączono pacjentów w wieku od 2 lat. Górna granica wieku także była zbliżona w badaniach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (odpowiednio 71 miesięcy i 59 miesięcy), wynosiła nieco mniej (35 miesięcy) w próbie *Hoft 2011*, natomiast w *Ilyushina 2015* wynosiła 9 lat. Próby różniły się zasadniczo kryteriami odnośnie stanu zdrowia pacjenta. W badaniach *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015* uwzględniono dzieci w dobrym stanie klinicznym, bez istotnych schorzeń klinicznych i stanów, które w ocenie badacza mogły utrudniać udział pacjenta w badaniu. Z kolei, w próbie *Belshe 2007* dopuszczano pacjentów z łagodną lub umiarkowaną astmą lub świszczącym oddechem w wywiadzie (> 42 dni przed włączeniem), natomiast w badaniu *Ashkenazi 2006* nawracające schorzenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, ostre zapalenie ucha środkowego czy zapalenie płuc) w wywiadzie było wymogiem, od którego zależało włączenie dzieci do próby. Ogółem, biorąc pod

uwagę przedstawione kryteria włączenia oraz wykluczenia, populacje z badań były zgodne z wymogami Charakterystyki Produktu Leczniczego szczepionki Fluenz Tetra, gdzie podano, że szczepionki nie należy podawać dzieciom ani młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem. Zaznaczyć należy, że uwzględnienie w badaniu *Ashkenazi 2006* populacji z wywiadem w kierunku schorzeń układu oddechowego oraz dopuszczenie takich dzieci w badaniu *Belshe 2007* umożliwiało szerszą ocenę ryzyka powikłań ze strony dróg oddechowych.

Ze wszystkich prób wykluczono osoby o obniżonej odporności (w wyniku występującej choroby układu odpornościowego lub stosowania leków immunosupresyjnych) oraz z nadwrażliwością na jaja lub jakiegokolwiek składnik ocenianych szczepionek. W badaniach *Ashkenazi 2006* oraz *Hoft 2011* nie włączano również dzieci z poważnymi chorobami przewlekłymi (w tym postępująca chorobą neurologiczną w przypadku próby *Ashkenazi 2006*), a w próbach *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015* z ostrym lub przewlekłym stanem chorobowym, które w ocenie badacza mogłyby spowodować utrudnioną ocenę wyników lub wystąpienie zagrożenia dla pacjenta po szczepieniu. Dodatkowo autorzy prób *Hoft 2011* oraz *Ashkenazi 2006* sprecyzowali, że w badaniu nie mogły wziąć udział dzieci mieszkające w tym samym gospodarstwie domowym z osobami z obniżoną odpornością lub stosującymi leczenie immunosupresyjne.

W przypadku kryteriów wykluczenia związanych z wcześniejszym leczeniem, w próbach *Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007* oraz *Hoft 2011* dzieci nie mogły otrzymać aspiryny lub produktu zawierającego w składzie salicylany (w ciągu ostatnich 2 tygodni w badaniu *Ashkenazi 2006* i w ciągu 30 dni przed włączeniem w pozostałych dwóch). Z kolei do badań *Ashkenazi 2006* i *Ilyushina 2015* nie włączano pacjentów stosujących immunoglobuliny czy inne produkty krwiopochodne, odpowiednio przez 6 i 3 miesiące przed włączeniem. W próbach tych, oraz w próbie *Hoft 2011* kryterium wykluczenia stanowiło również wcześniejsze leczenie immunosupresyjne jak i sterydy (w badaniu *Ilyushina 2015* dozwolone były sterydy donosowe i miejscowe). W badaniach *Ashkenazi 2006* oraz *Hoft 2011* jednoznacznie sprecyzowano, że dzieci nie mogły wcześniej być szczepione przeciw grypie i ponadto w badaniu *Ashkenazi 2006* zaznaczono, że niedopuszczalne było jakiegokolwiek szczepienie w ramach badań klinicznych w ciągu miesiąca przed włączeniem aż do momentu zakończenia badania. W próbach *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015* podano, że wykluczano z nich osoby, które otrzymały szczepionkę inaktywowaną w ciągu 2 tygodni lub żywą szczepionkę w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub u których planowane jest podanie kolejnej szczepionki w ciągu: najbliższych 28 dni (lub 56 dni dla nieotrzymujących szczepionek) w badaniu *Ilyushina 2015*, lub w ciągu 2 tygodni po drugiej dawce szczepionki ocenianej w ramach badania *Hoft 2011*. W badaniu *Ilyushina 2015* wykluczono również osoby biorące lub planujące udział w innych badaniach



klinicznych. W próbie *Belshe 2007* nie odnaleziono żadnych obostrzeń odnośnie wcześniejszych szczepień (z opisu interwencji w tym badaniu wynika, że do niego zarówno dzieci wcześniej szczepione, jak i nieszczepione przeciw grypie).

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów selekcji w poszczególnych próbach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 109. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIv vs TIV.

Badanie	Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów
	<b>Kryteria włączenia</b>
<i>Ashkenazi 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 6 do 71 miesięcy</li> <li>nawracające schorzenia dróg oddechowych w wywiadzie (m.in. przeziębienie, AOM, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc i zapalenie oskrzelików); nawrót został zdefiniowany jako <math>\geq 2</math> zachorowania potwierdzone przez lekarza w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub od urodzenia dla uczestników młodszych niż 12 miesięcy)</li> </ul>
<i>Belshe 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 6 do 59 miesięcy</li> <li>dopuszczano dzieci z łagodną lub umiarkowaną astmą lub świszczącym oddechem w wywiadzie (np. &gt;42 dni przed włączeniem do badania)</li> </ul>
<i>Haft 2011<sup>1</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 6 do 35 miesięcy</li> <li>dobry stan zdrowia, ustalony na podstawie wywiadu z rodzicami i badania lekarskiego</li> <li>minimalna masa ciała 8 kg</li> <li>dostępność telefoniczna rodziców/opiekunów do 6 miesięcy po szczepieniu 2 dawką w celu monitorowania bezpieczeństwa</li> <li>możliwość wyrażenia zgody przez opiekunów/rodziców na warunki protokołu badania</li> <li>wyrażenie pisemnej zgody przez rodziców/opiekunów na procedury stosowane w badaniu</li> </ul>
<i>Ilyushina 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 2 do 9 lat<sup>1</sup></li> <li>dobry stan kliniczny oceniany poprzez: czynności życiowe (częstość akcji serca &lt;140 uderzeń na minutę, ciśnienie tętnicze: skurczowe <math>\geq 90</math> mm Hg i <math>\leq 140</math> mm Hg; rozkurczowe <math>\leq 90</math> mm Hg; temperatura w jamie ustnej &lt;100,0° F (37,8 °C); lub ukierunkowane badanie fizykalne, jeśli na podstawie wywiadu medycznego; stabilny stan zdrowia definiuje się jako: brak niedawnego wzrostu ilości stosowanych leków na receptę; dawki lub częstości podawania leków w ciągu ostatnich 3 miesięcy; wartości parametrów dla danej jednostki chorobowej mieszczące się w granicach normy ciągu ostatnich 6 miesięcy<sup>1</sup></li> <li>brak potwierdzonej laboratoryjnie infekcji nowym wirusem H1N1 w wywiadzie</li> </ul>
	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<i>Ashkenazi 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby z poważnymi chorobami przewlekłymi (w tym postępująca chorobą neurologiczną), zespołem Downa lub innymi znanymi zaburzeniami cytogenetycznymi, znaną lub podejrzaną chorobą układu odpornościowego</li> <li>nadwrażliwość na jaja lub białko jaja lub jakiegokolwiek inny składnik TLAIv lub TIV,</li> <li>osoby stosujące leczenie immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy systemowe,</li> <li>osoby stosujące jakiegokolwiek produkty krwiopochodne (w tym immunoglobuliny) przez ostatnie 6 miesięcy,</li> <li>osoby szczepione wcześniej przeciw grypie</li> <li>osoby stosujące aspirynę lub produkty zawierające w składzie salicylan w ciągu ostatnich 2 tygodni,</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby poddane jakimkolwiek szczepieniu podlegającemu badaniom klinicznym w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania aż do momentu jego zakończenia,</li> <li>osoby mieszkające w tym samym gospodarstwie domowym z osobami z obniżoną odpornością lub stosującymi leczenie immunosupresyjne.</li> </ul>
<i>Belshe 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby z nadwrażliwością na jakikolwiek składnik TLAIV lub TIV w wywiadzie,</li> <li>osoby w stanie obniżonej odporności,</li> <li>osoby z zdiagnozowany medycznie lub leczonym świszczącym oddechem w ciągu 42 dni wcześniej,</li> <li>osoby z ciężką astmą w wywiadzie (według oceny badacza),</li> <li>osoby z temperaturą ciała wyższą niż 37,8 °C (100 °F) mierzoną w ustach lub ekwiwalentnie w ciągu 3 dni przed włączeniem do badania,</li> <li>osoby stosujące aspirynę lub produkty zawierające w składzie salicylan w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania,</li> </ul>
<i>Hoft 2011<sup>1</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>reakcje alergiczne względem szczepionki TLAIV lub TIV, lub ich składników, w tym na jaja kurze lub ich produkty</li> <li>nadwrażliwość na gentamycynę w wywiadzie</li> <li>udowodniona lub podejrzewana choroba z upośledzeniem odporności, lub immunosupresja (częściowa lub całkowita) wynikające ze stosowanie terapii immunosupresyjnych</li> <li>kontakt z osobą o poważnie upośledzonej odporności (np. osoba po przeszczepie szpiku kostnego) w ciągu 7 dni od zaszczepienia</li> <li>przewlekłe choroby, np. układu sercowo-naczyniowego lub płucnego, choroby metaboliczne (w tym cukrzyca), upośledzenie czynności nerek lub hemoglobinopatie</li> <li>zespół Guillain-Barré</li> <li>astma lub nadreaktywność oskrzeli</li> <li>gorączka &gt; 99,6° F (&gt; 37,6° C) lub obecne choroby układu oddechowego w ciągu 72 godzin przed włączeniem do badania</li> <li>stosowanie aspiryny lub produktów zawierających kwas acetylosalicylowy w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania, lub przewidywanie konieczności użycia takich leków w trakcie badania</li> <li>stosowanie jakiegokolwiek leku podawanego donosowo w ciągu 2 tygodni przed planowaną administracją szczepienia</li> <li>wcześniejsze szczepienie przeciwko grypie</li> <li>szczepienie jakąkolwiek szczepionką zawierającą żywe wirusy w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania, lub planowanie takiego szczepienia na krócej niż 2 tygodnie przed otrzymaniem ostatniej dawki szczepionki w ramach badania</li> <li>szczepienie jakąkolwiek szczepionką inaktywowaną w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania</li> <li>stany kliniczne lub inne schorzenia mogące w opinii badaczy utrudniać interpretację uzyskanych wyników</li> </ul>
<i>Ilyushina 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nadwrażliwość na jaja lub jakikolwiek inny składnik TLAIV lub TIV<sup>1</sup>,</li> <li>osoby ze świszczącym oddechem w wywiadzie<sup>1</sup></li> <li>osoby z czynną chorobą nowotworową<sup>1</sup></li> <li>osoby z zaburzeniami odporności wynikającymi z choroby podstawowej<sup>1</sup></li> <li>osoby z ostrym lub przewlekłym stanem chorobowym, który w opinii badacza spowodowałby, że szczepienia byłyby niebezpieczne lub utrudniał ocenę odpowiedzi (w tym przewlekłe stany uznawane za czynniki ryzyka powikłań grypy lub przeciwwskazania do szczepienia LAIV, w tym przewlekłe choroby serca [z wyjątkiem nadciśnienia] lub choroby płuc [w tym astma], cukrzyca lub upośledzenie czynności nerek<sup>1</sup></li> <li>osoby z ostrym stanem chorobowym lub temperaturę w jamie ustnej wyższą niż 99,9 ° F (37,7 ° C) w ciągu 3 dni przed rejestracją lub szczepieniem; osoby z ostrym stanem chorobowym chorobą, które leczono objawowo, kwalifikują się do badania tak długo, jak leczenie to jest zakończone, a objawy ustąpiły &gt; 3 dni przed włączeniem<sup>1</sup></li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osoby z dowolnym stanem, który w ocenie badacza stwarza niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta lub powoduje, że nie jest on w stanie spełnić wymagań protokołu<sup>1</sup></li> <li>• osoby stosujące leczenie immunosupresyjne lub leki cytotoksyczne lub chemioterapię przeciwnowotworową lub radioterapię<sup>1</sup></li> <li>• osoby długoterminowo (&gt; 2 tygodnie) stosujące doustne lub pozajelitowe steroidy lub sterydy wziewne w dużej dawce (&gt; 800 mg / dzień dipropionianu beklometazonu lub jego równoważnika) w ciągu poprzednich 6 miesięcy (dozwolone są sterydy donosowe i miejscowe)<sup>1</sup></li> <li>• osoby otrzymujące immunoglobulinę lub inny produkt krwiopochodny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania<sup>1</sup></li> <li>• osoby, które otrzymały szczepionkę inaktywowaną w ciągu 2 tygodni lub żywą szczepionkę w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub u których planowane jest podanie kolejnej szczepionki w ciągu najbliższych 28 dni (lub 56 dni dla nieotrzymujących szczepionek)<sup>1</sup></li> <li>• osoby aktualnie biorące udział lub planujące udział w badaniu eksperymentalnym środków (oceniającym szczepionkę, lek, produkt biologiczny, urządzenie krwiopochodne) lub otrzymały eksperymentalny środek w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem do badania lub planują otrzymać inny eksperymentalny czynnik podczas trwania badania, lub zamierzające oddać krew podczas trwania badania<sup>1</sup>,</li> <li>• osoby z zakażeniem wirusem HIV, zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C w wywiadzie<sup>1</sup>,</li> <li>• osoby z zespołem Guillain-Barré w ciągu 6 tygodni po otrzymaniu szczepionki przeciw grypie w wywiadzie<sup>1</sup>,</li> <li>• potwierdzona laboratoryjnie infekcja nowym wirusem H1N1 w wywiadzie<sup>1</sup>.</li> </ul>

AOM ostre zapalenie ucha środkowego (z ang. *acute otitis media*);

<sup>1</sup> na podstawie informacji zamieszczonych na portalu *clinicaltrials.gov*.

## 9.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do próby *Ashkenazi 2006* włączono dzieci w średnim wieku 38,1 i 39,9 miesiąca w grupach TLAIV i TIV, natomiast do badania *Belshe 2007* dzieci nieco młodsze, których średni wiek wynosił odpowiednio 25,7 i 25,6 miesiący. Najniższą średnią wieku uwzględnionych pacjentów charakteryzowało się badanie *Hoft 2011*, gdzie wyniosła ona 18,9 miesiący. Badanie *Ilyushina 2015* charakteryzowało się największą rozpiętością wiekową włączanej populacji, w zakresie od 2 lata 3 miesiące do 9 lat 8 miesiący. We wszystkich próbach większość włączonych dzieci stanowili chłopcy, średnio 53,7% w badaniu *Ashkenazi 2006*, 51,35% w próbie *Belshe 2007*, 50,9% w próbie *Hoft 2011* i 50,0% w badaniu *Ilyushina 2015*. Podobnie, we wszystkich próbach uwzględniono prawie wyłącznie osoby rasy białej.

W próbie *Ashkenazi 2006* wymagano, by u dzieci w wywiadzie występowały schorzenia dróg oddechowych – w próbie *Ashkenazi 2006* średnio u 45,8% dzieci w wywiadzie odnotowano świszczący oddech, a diagnoza astmy była obecna u 22,65%. W badaniu *Belshe 2007* dopuszczano takie osoby, dodatni wywiad w kierunku świszczącego oddechu dotyczył średnio u 21,1% pacjentów, a dzieci ze zdiagnozowaną astmą stanowiły 3,95% włączonych.

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyk populacji włączonych do badań oceniających TLAIV vs TIV podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 110. Wyjściowa charakterystyka w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.

Badanie	Ashkenazi 2006		Belshe 2007		Hoft 2011		Ilyushina 2015	
	TLAIV (N=1050) <sup>1</sup>	TIV (N=1035) <sup>1</sup>	TLAIV (N=4179) <sup>3</sup>	TIV (N=4173) <sup>3</sup>	TLAIV i TIV (N = 56)	TLAIV i TIV (N = 34)		
Wiek, średnia (SD), zakres [mies.] <sup>2</sup>	38,1 (17,4), 6,0-71,9	39,9 (17,2), 6,0-71,9	25,7 (bd.)	25,6 (bd.)	18,9 (bd.)	bd., 2 lata 3 mies. - 9 lat 8 mies. <sup>5</sup>		
Liczba chłopców (%)	560 (53,3%)	560 (54,1)	2142 (51,3%)	2147 (51,4%)	28 (50,0%)	17 (50,0%*)		
biała	1022 (97,3%)	1000 (96,6%)	3351 (80,2%) <sup>4</sup>	3356 (80,4%) <sup>4</sup>	43 (76,8%)	30 (88,2%*)		
czarna	15 (1,4%)	13 (1,3%)	171 (4,1%)	156 (3,7%)	8 (14,3%)	3 (8,8%*)		
Rasa, n (%)								
azjatycka	3 (0,3%)	3 (0,3%)	309 (7,4%)	307 (7,4%)	-	-		
Latynosi	-	-	267 (6,4%)	272 (6,5%)	18 (32,1%)	-		
Hindusi	5 (0,5%)	11 (1,1%)	-	-	-	-		
inna	5 (0,5%)	8 (0,8%)	81 (1,9%)	82 (2,0%)	4 (7,1%)	1 (2,9%*)		
świszczący oddech	495 (47,1%)	461 (44,5%)	899 (21,5%)	863 (20,7%)	-	-		
Wywiad medyczny, n (%)								
świszczący oddech w ostatnich 12 mies.	377 (35,9%)	350 (33,8%)	-	-	-	-		
nawracający świszczący oddech	-	-	271 (6,5%)	239 (5,7%)	-	-		
zdiagnozowana astma	236 (22,5%)	236 (22,8%)	164 (3,9%)	169 (4,0%)	-	-		

1 populacja *per-protocol*;

2 wiek w momencie podania pierwszej dawki szczepionki;

3 populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa;

4 rasa biała bez uwzględnienia Latynosów;

5 jak podali autorzy publikacji średni wiek dzieci, które początkowo otrzymywały TLAIV wynosił 69 miesięcy, a w grupie TIV 64 miesięcy.

### 9.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W próbach włączonych do analizy pacjenci randomizowani byli do dwóch grup: TLAIV oraz TIV. W grupie TLAIV we wszystkich próbach dzieci otrzymywały szczepionkę FluMist, której skład był zgodny z zalecanym przez WHO dla sezonu grypowego, na czas którego przypadał okres trwania prób: 2002-2003 w badaniu *Ashkenazi 2006*, 2004-2005 w badaniu *Belshe 2007*, w sezonach 2005-2006 oraz 2006-2007 w próbie *Hoft 2011*, a w próbie *Ilyushina 2015* w sezonach 2010-2011 i 2011-2012. Szczepionkę podawano donosowo, w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy). Dodatkowo, celem utrzymania zaślepienia, w badaniu *Belshe 2007* pacjenci otrzymywali placebo (sól fizjologiczną) podawane we wstrzyknięciu domięśniowym.

Pacjenci przypisani do grupy TIV otrzymywali w badaniu *Ashkenazi 2006* szczepionkę wytwarzaną przez firmę Aventis Pasteur, natomiast w próbie *Belshe 2007* odpowiednio szczepionkę Fluzone (Aventis Pasteur) na terenie USA lub Vaxigrip (Aventis Pasteur) na terenie Europy i Biskiego Wschodu. W badaniu *Hoft 2011* zastosowano szczepionkę Fluzone, natomiast w przypadku badania *Ilyushina 2015* nie podano informacji na temat wytwórcy szczepionki. Szczepionki te podawano we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce zależnej od wieku: dzieci w wieku 5-35 m.ż. (24-36 m.ż. w badaniu *Ilyushina 2015*) otrzymywały 0,25 ml, natomiast 36-59 m.ż. (37 m.ż. do 9 lat w badaniu *Ilyushina 2015*) 0,5 ml. Podobnie, jak w grupie TLAIV w badaniu *Belshe 2007* pacjenci otrzymywali podawane donosowo placebo (sól fizjologiczną). W badaniu *Hoft 2011* nie podano szczegółów odnośnie dawkowania szczepionek.

W badaniu *Ashkenazi 2006*, gdzie wyraźnie zaznaczono, że wykluczano dzieci wcześniej szczepione przeciw grupie, stosowano dwie dawki szczepienia, co było zgodne z zapisami charakterystyki analizowanego produktu leczniczego, gdyż dzieci, które wcześniej nie otrzymały szczepionki przeciw grypie, powinny otrzymać drugą dawkę szczepionki (w odstępie co najmniej 4 tygodni). Podobnie zgodny z ChPL schemat zastosowano w próbie *Belshe 2007*, w którym autorzy zaznaczyli, że dzieci, które wcześniej nie były szczepione przeciwko grypie otrzymywały dwie dawki przypisanej szczepionki TLAIV lub TIV. Pierwsza dawka podawana była w dniu 0 badania, a drugą dawkę podawano 28-42 dni później. Z kolei osoby, które były wcześniej szczepione przeciwko grypie otrzymywały jedną dawkę. W próbie *Ilyushina 2015* nie przedstawiono jednoznacznych kryteriów włączenia odnośnie wcześniejszego szczepienia przeciw grupie, ale uwzględnione w badaniu dzieci otrzymały dwie dawki szczepienia.

W żadnym z uwzględnionych w analizie badań nie określono rodzaju otrzymywanego przez pacjentów leczenia dodatkowego, jak również sposobu modyfikacji otrzymywanego leczenia. Szczegółowe informacje dotyczące interwencji stosowanych w poszczególnych próbach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 111. Opis interwencji stosowanych w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.

Badanie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TLAIV:</b> FluMist (MedImmune) podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2002–2003:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/New Caledonia/20/99-like,</li> <li>• A/Moscow/10/99-like (A/Panama/2007/99),</li> </ul> </li> <li><b>Ashkenazi 2006</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B/Hong Kong/330/01-like</li> </ul> </li> <li>• <b>TIV:</b> (Aventis Pasteur) podawana we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce zależnej od wieku: dzieci w wieku 6-35 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast 36-59 m.ż. 0,5 ml), zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2002–2003:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/Moscow/10/99 (H3N2)-like strain (A/Panama/2007/99),</li> </ul> </li> </ul>

## Badanie

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like strain (A/New Caledonia/20/99),
  - B/Hong Kong/330/2001-like strain (B/Shangdong/7/97)
  - drugą dawkę szczepionki podawano 35 ± 7 dni później
- 
- Belshe 2007**
- **TLAIV:** FluMist (MedImmune) podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2004-2005:
    - A/New Caledonia/20/99 (H1N1),
    - A/Wyoming/3/2003 (A/Fujian/411/2002 [H3N2]-like virus),
    - B/Jilin/20/2003 (B/Shanghai/361/2002-likevirus)
  - dodatkowo pacjenci otrzymywali PBO: sól fizjologiczną w postaci wstrzyknięcia domięśniowego;
  - **TIV:** Fluzone (Aventis Pasteur) na terenie USA lub Vaxigrip (Aventis Pasteur) na terenie Europy i Biskiego Wschodu, podawane we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce określonej w ChPL (dzieci w wieku 5-35 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast 36-59 m.ż. 0,5 ml), zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2004-2005:
    - A/New Caledonia/20/99 (H1N1),
    - A/Wyoming/3/2003 (A/Fujian/411/2002 [H3N2]-like virus),
    - B/Jiangsu/10/2003 (B/Shanghai/361/2002-like virus),
  - dodatkowo pacjenci otrzymywali PBO: sól fizjologiczną w postaci aerozolu podawanego donosowo;
  - dzieci, które wcześniej nie były szczepione przeciwko grypie otrzymywały dwie dawki przypisanej szczepionki TLAIV lub TIV; pierwszą dawkę (dawka 1) podawano w dniu 0 badania, a drugą dawkę podawano 28-42 dni później; osoby, które były wcześniej szczepione przeciwko grypie otrzymywały jedną dawkę;
  - szczepionki były przechowywane w temperaturze 2-8°C.
- 
- Hoft 2011**
- **TLAIV:** szczepionka FluMist zawierająca antygeny wirusowe zalecane na sezon 2005-2006 oraz 2006-2007
  - **TIV:** szczepionka Fluzone zawierająca antygeny wirusowe zalecane na sezon 2005-2006 oraz 2006-2007
  - Zalecanymi antygenami w sezonie 2005-2006 były:
    - A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
    - A/California/7/2004 (H3N2)
    - B/Shanghai/361/2002
  - Zalecanymi antygenami w sezonie 2006-2007 były:
    - A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
    - A/Wisconsin/67/2005 oraz A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)
    - B/Malaysia/2506/2004 oraz B/Ohio/1/2005
  - Antygeny H1 użyte w szczepionkach TLAIV oraz TIV obejmowały warianty wirusa A/New Caledonia/20/99 i różniły się 4 początkowymi aminokwasami
  - Szczepionki podawano w odstępie 1 miesiąca
- 
- Ilyushina 2015<sup>1</sup>**
- **TLAIV:** FluMist podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2010-2011 i 2011-2012 przez FDA:
    - A/California/07/09 (H1N1),
    - A/Perth/16/09 (H3N2),
    - B/Brisbane/60/08
  - drugą dawkę szczepionki podawano po 28 dniach
  - **TIV:** podawana we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce zależnej od wieku: dzieci w wieku 24-36 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast w wieku od 37 m.ż. do 9 lat 0,5 ml) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2010-2011 i 2011-2012 przez FDA:
    - A/California/07/09 (H1N1),

## Badanie

- A/Perth/16/09 (H3N2),
  - B/Brisbane/60/08
- drugą dawkę szczepionki podawano po 28 dniach

1 częściowo na podstawie danych zamieszczonych na portalu *clinicaltrials.gov*.

## 9.4 Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV vs TIV odnaleziono w próbach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*. Punkty końcowe uwzględnione z oceny skuteczności ze wspomnianych badań to ocena zmniejszenia ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie (laboratoryjnie), ocena zmniejszenia ryzyka występowania poszczególnych rodzajów ostrego zapalenia ucha środkowego oraz ocena efektywności szczepienia, m.in. analiza użycia antybiotyków lub innych leków stosowanych w terapii zakażeń dróg oddechowych czy liczby dni opuszczonych w szkole lub pracy.

### 9.4.1 Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie

Informacje na temat skuteczności szczepionki (VE, z ang. *vaccine efficacy*), rozpatrywanej jako zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, odnaleziono w badaniach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

Ponieważ w badaniu *Belshe 2007* podano wyniki dla populacji PP, takich pacjentów uwzględniono w głównej metaanalizie. Dodatkowo wykonano analizę wrażliwości z uwzględnieniem populacji ITT z próby *Ashkenazi 2006* oraz w podgrupach dzieci w wieku  $\geq 24$  miesiące z obu badań. Ponieważ niniejsza analiza była jedynie uzupełniającą dla szczepionki QLAIIV (której skład w dużej mierze pokrywa się z TLAIV [odpowiednio produkty Fluenz Tetra i Fluenz], a ich proces wytwarzania jest identyczny), a w zapisach charakterystyki tego produktu leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2020*) przedstawiono tylko ogólną skuteczność szczepionki TLAIV vs TIV, bez wyróżniania poszczególnych szczepów, podobne założenie przyjęto także w tym rozdziale, biorąc pod uwagę jedynie podział na szczepy dopasowane lub bez względu na ich dopasowanie.

Szczegółowe dane zebrano w poniższej tabeli – wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 112. Liczba i odsetek pacjentów z przypadkiem grypy potwierdzonej wirusologicznie, TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

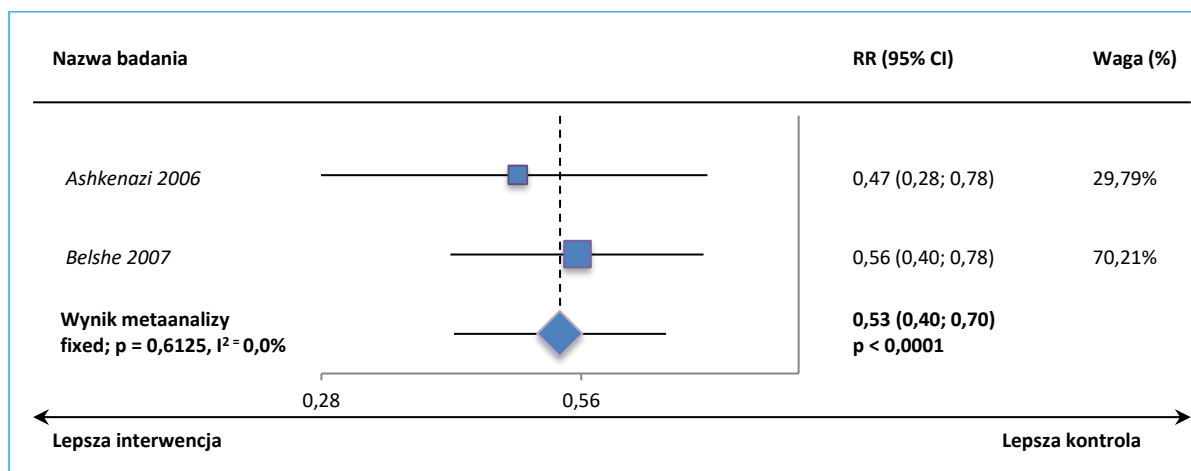
<sup>^</sup> dane z publikacji *Belshe 2008* (populacja PP);<sup>^^</sup> dane dla populacji ITT w tej podgrupie były podobne: VE = 55,6% (95% CI: 32,0%; 71,5%);<sup>†</sup> obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach.

### Sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane

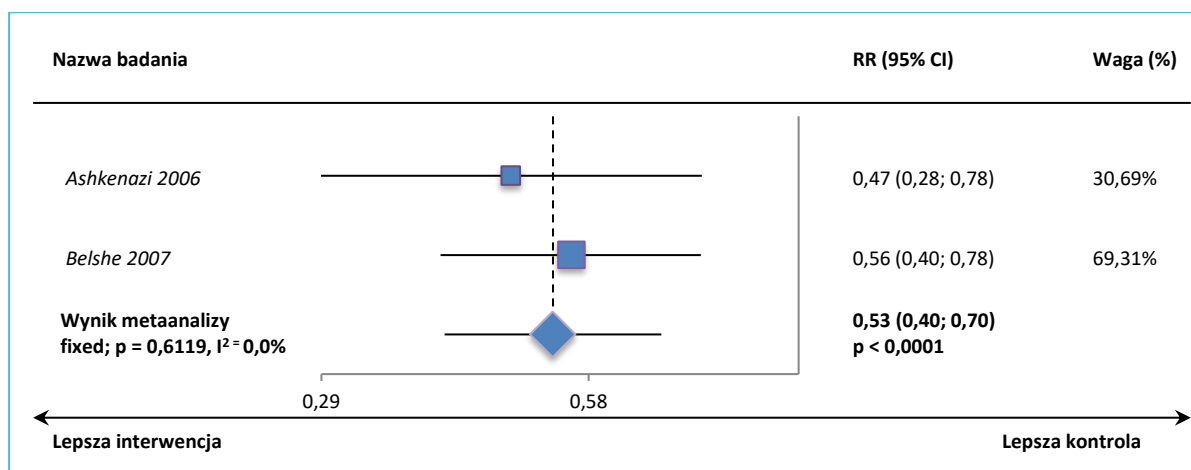
Bez względu na rodzaj danych wykorzystanych z badania *Ashkenazi 2006* (populacja PP lub ITT), wykazano istotnie większą skuteczność TLAIV wobec TIV pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie (wszystkie szczepy dopasowane) – dla obu porównań VE = 47% (95% CI: 30%; 60%). Wyniki przeprowadzonych metaanaliz zilustrowano na poniższych wykresach.



Wykres 85. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



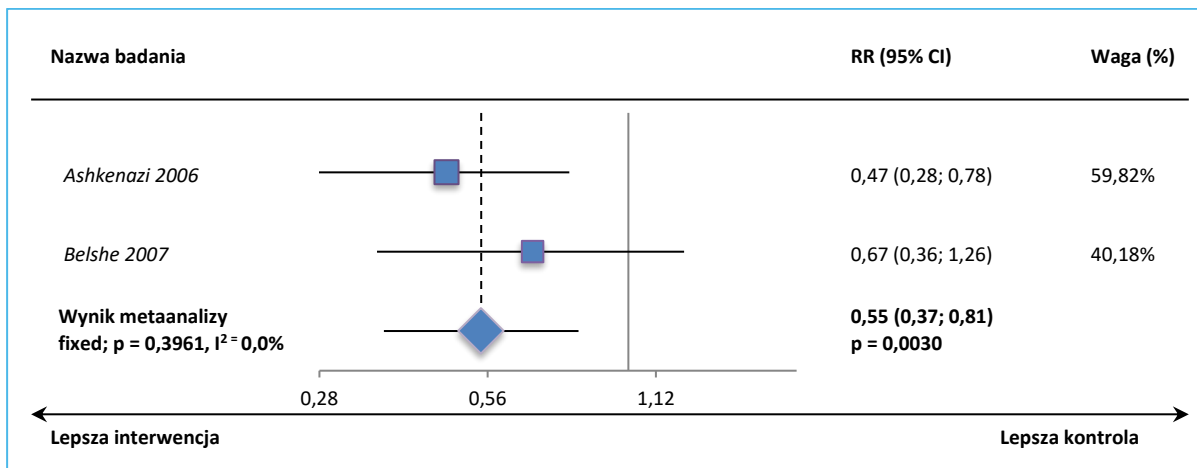
Wykres 86. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja ITT z badania *Ashkenazi 2006*), TLAIV vs TIV; *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



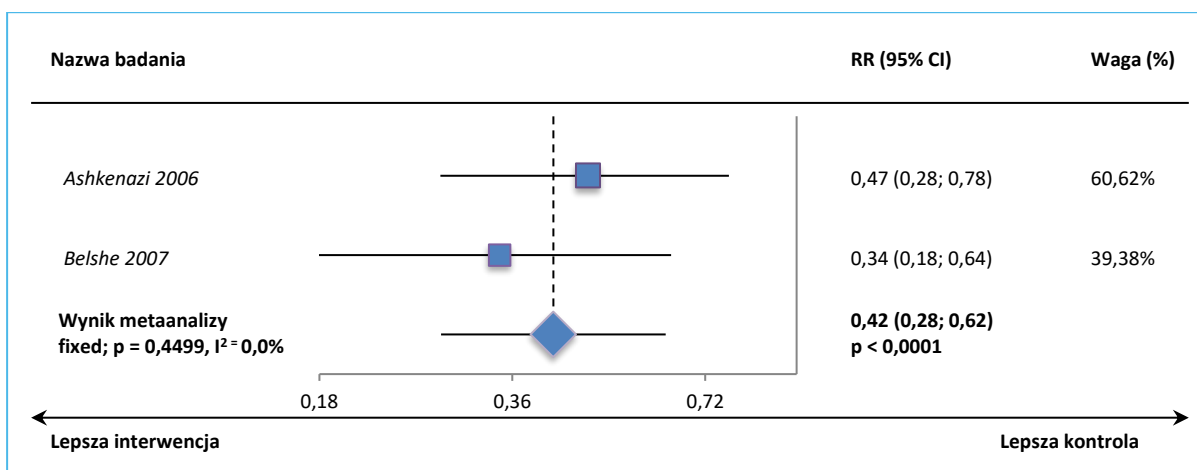
Co więcej na podstawie danych z próby *Belshe 2007* oraz publikacji *Belshe 2008*, przedstawiających skuteczność szczepionki w populacji wiekowej 24-35 miesięcy, 36-59 miesięcy oraz zbiorczo 24-59 miesięcy wykonano dodatkowe metaanalizy danych w odniesieniu do populacji PP próby *Ashkenazi 2006*, które potwierdziły wcześniejsze wyniki – skuteczność TLAIV względem TIV wyniosła odpowiednio VE = 45% (95% CI: 19%; 63%), VE = 58% (95% CI: 38%; 72%) i VE = 53% (95% CI: 34%; 66%).

Wykres 87. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja PP z badania *Ashkenazi 2006* i populacja w

wieku 24-35 miesięcy z próby *Belshe 2007*), TLAIV vs TIV; *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariancji).

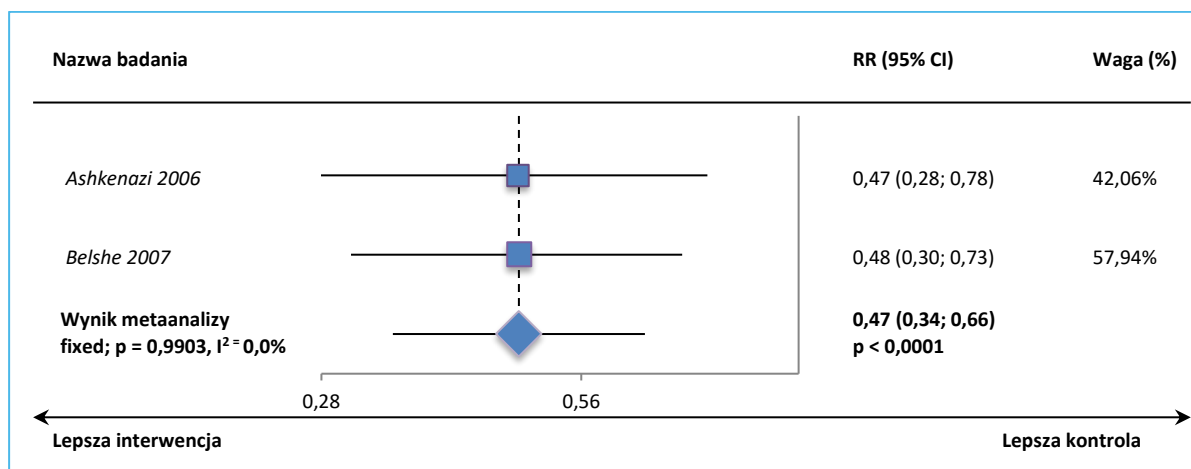


Wykres 88. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja PP z badania *Ashkenazi 2006* i populacja w wieku 36-59 miesięcy z próby *Belshe 2007*), TLAIV vs TIV; *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



Wykres 89. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja PP z badania *Ashkenazi 2006* i populacja w

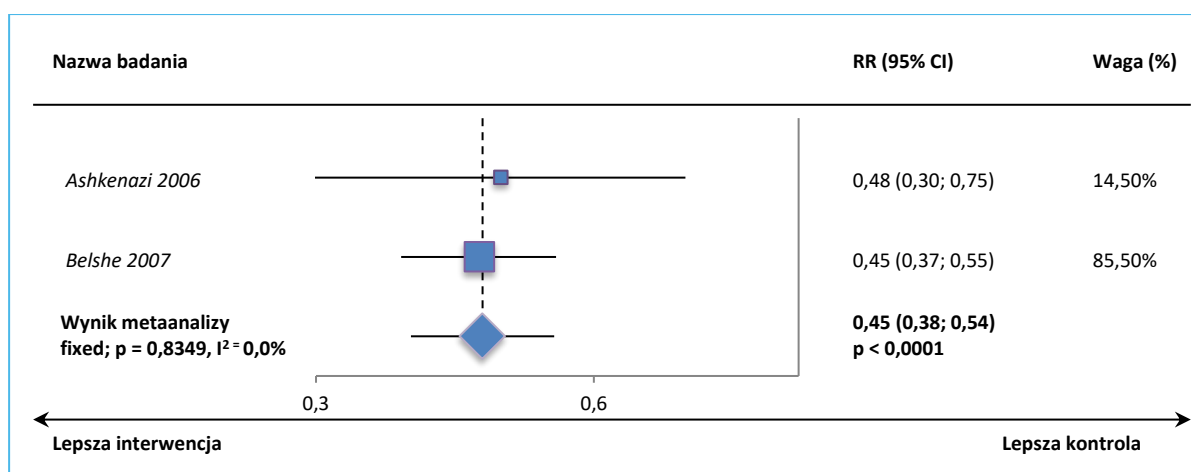
wieku 24-59 miesięcy z próby *Belshe 2007*), TLAIV vs TIV; *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



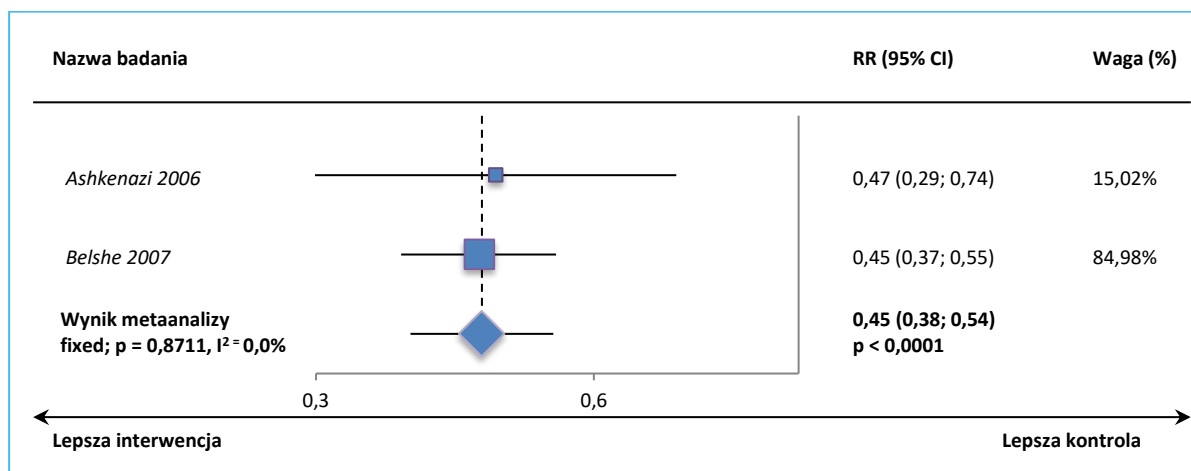
### Sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

Biorąc pod uwagę szczepy bez względu na dopasowanie, u dzieci zaszczepionych TLAIV (w obu populacjach rozpatrywanych w badaniu *Ashkenazi 2006* – PP i ITT) w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali TIV, odnotowano istotne, 55% zmniejszenie ryzyka zachorowania na gripę potwierdzonej laboratoryjnie, VE = 55% (95% CI: 46%; 62%).

Wykres 90. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariancji).

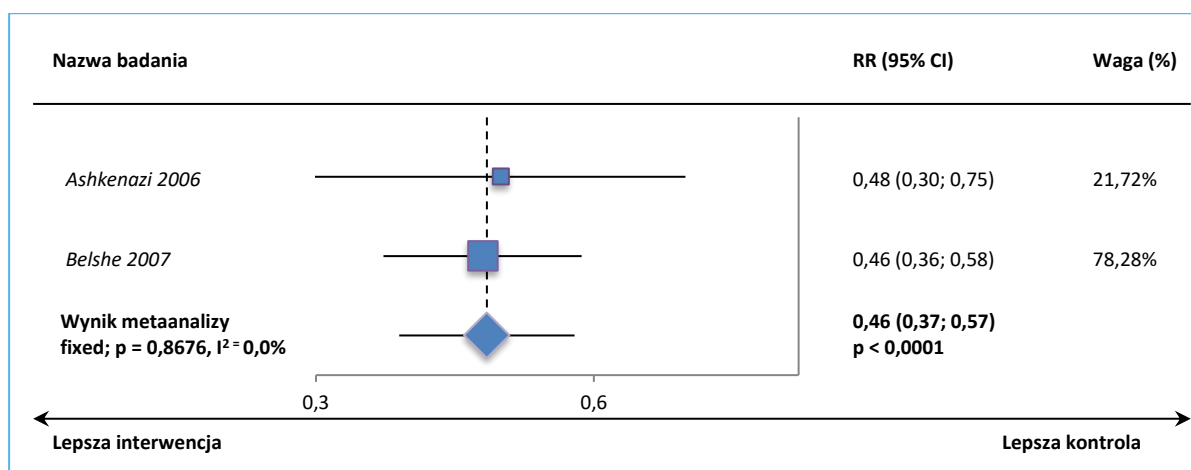


Wykres 91. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – populacja ITT z badania *Ashkenazi 2006*), TLAIV vs TIV; *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Dodatkowo, w oparciu o dane z publikacji *Belshe 2008*, przeprowadzono metaanalizę danych w populacji wiekowej 24-59 miesięcy z próby *Belshe 2007* w odniesieniu do populacji PP próby *Ashkenazi 2006*. Obserwowana skuteczność potwierdziła wcześniej otrzymane wyniki, VE = 54% (95% CI: 43%; 63%).

Wykres 92. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – populacja PP z badania *Ashkenazi 2006* i populacja w wieku 24-59 miesięcy z próby *Belshe 2007*), TLAIV vs TIV; *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariacji).



Co więcej odnaleziono również publikację *Ambrose 2014a*, w której podano informację na temat skuteczność porównania TLAIV vs PBO z badania *Belshe 2007*, uwzględniając podział na różne rodzaje grypy – umiarkowana/ciężka lub łagodna. Skuteczność szczepionki była dla nich nieco większa w przypadku pierwszej i wyniosła odpowiednio 52,2% (95% CI: 31,6%; 66,6%) i 45,0% (95% CI: 28,6%; 57,5%).

### 9.4.2 Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

Ocenę skuteczności szczepienia, rozumianą jako zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego (AOM, z ang. *acute otitis media*), odnaleziono w próbach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*. Dodatkowe informacje na temat odnaleziono również w publikacji *Heikkinen 2013*. W publikacji *Ashkenazi 2006* podano definicję AOM ogółem, który określono jako nieprawidłowy wygląd błony bębenkowej (pod względem koloru, położenia i/lub ruchliwości), sugerujący wysięk ucha środkowego z co najmniej jednym z następujących kryteriów: gorączka ( $38^{\circ}\text{C}$  w odbytnicy czy  $37,5^{\circ}\text{C}$  mierzona pod pachą), ból ucha, drażliwość, biegunka, wymioty, wyciek z ucha nie spowodowany zewnętrznym zapaleniem ucha lub inne objawy infekcji dróg oddechowych. Z kolei AOM związane z gorączką zdefiniowano jako AOM, któremu towarzyszy gorączka ( $38^{\circ}\text{C}$  w odbytnicy czy  $37,5^{\circ}\text{C}$  mierzona pod pachą), a AOM związane z grypą jako przypadki AOM u dzieci z grypą potwierdzoną laboratoryjnie dla szczepu dopasowanego (*child with a positive culture for influenza virus antigenically similar to a strain in the vaccin*). Z kolei w publikacji *Heikkinen 2013* podano, że w drugiej próbie AOM ogółem rozpoznawano na podstawie diagnozy klinicznej wykonanej przez podmiot świadczący opiekę zdrowotną, ze stwierdzeniem gorączki jako części tej diagnozy. Wszystkie pozyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 113. Liczba i odsetek pacjentów z danym przypadkiem AOM, TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

† obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach;

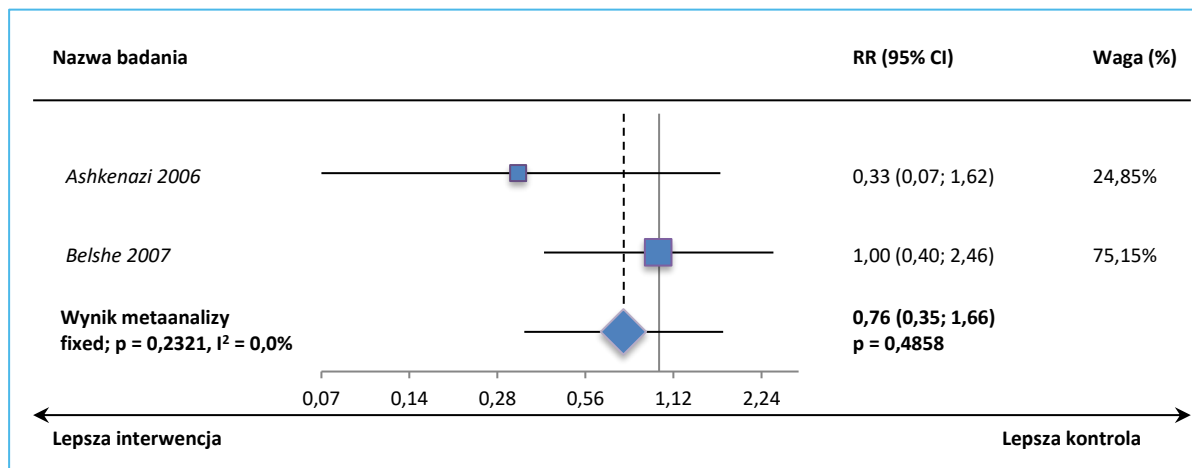
^ przeliczono na populację PP (tak jak w badaniu *Belshe 2007*); dodatkowo w publikacji podano, że nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w częstości występowania wszystkich przypadków AOM (*all episodes of AOM*); wszystkie szczepy dopasowane;

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

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

w ocenie zmniejszania ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 24% (95% CI: -66%; 65%).

Wykres 93. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą (szczepki dopasowane); TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (metaanaliza odwrotnych wariancji).



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

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

Tabela 114. Liczba i odsetek pacjentów z danym przypadkiem AOM związanym z grypą, TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* (publikacja *Block 2011*).

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

### 9.4.3 Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych

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

Tabela 115. Liczba i odsetek pacjentów z LRD związanymi z grypą, TLAIV vs TIV; badanie *Belshe 2007*.

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

<sup>†</sup> obliczono na podstawie wartości VE podanych w badaniach.

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



#### 9.4.4 Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych

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

Tabela 116. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs TIV; badania *Ashkenazi 2006*.

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

<sup>^</sup> liczba dzieci lub łączna liczba dni;

<sup>^^</sup> liczba zdarzeń lub liczba dni ze zdarzeniem.

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

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

Tabela 117. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs TIV (badanie *Ashkenazi 2006*); publikacja *Am-brose 2014*.

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

## 9.5 Bezpieczeństwo

### 9.5.1 Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz

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

*Ilyushina 2015* w porównaniu do pozostałych badań przeprowadzono metaanalizy bez wykorzystania danych z tego badania.

Przeprowadzone metaanalizy charakteryzują się ponadto następującymi ograniczeniami i założeniami:

- w próbie *Belshe 2007*, która była próbą z podwójnym zaślepieniem, pacjentom z obu grup podawano placebo, natomiast w pozostałych włączonych badaniach nie stosowano podwójnego zaślepienia,
- przypadki reakcji na szczepienie we włączonych próbach oceniano w różnym okresie czasu, choć różnice były nieznaczne: w badaniu *Ashkenazi 2006* przez 11 kolejnych dni po każdym podaniu szczepionki, w badaniu *Belshe 2007* w ciągu 10 dni od szczepienia,
- z uwagi na różny sposób raportowania danych dotyczących występowania gorączki w niniejszych metaanalizach przyjęto progi odcięcia temperatury:
  - $> 37,5^{\circ}\text{C}$ , gdzie uwzględniono dane dla próby *Ashkenazi 2006* o pacjentach z gorączką  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  i dla próby *Belshe 2007* o pacjentach z gorączką  $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ,
  - $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ , gdzie uwzględniono dane z badania *Ashkenazi 2006* o pacjentach z gorączką  $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$  i z badania *Belshe 2007* o pacjentach z gorączką  $> 38,9^{\circ}\text{C}$ ,
- w przypadku oceny ciężkich zdarzeń niepożądanych w próbie *Belshe 2007* raportowane dane na temat częstości ich występowania w okresie do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki, natomiast w badaniu *Ashkenazi 2006* informacje o SAEs gromadzono od momentu włączenia pacjenta do próby aż do jej zakończenia.

Dane z poszczególnych prób oraz wyniki dla przeprowadzonych metaanaliz zamieszczono w odpowiednich tabelach oraz na wykresach poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

### 9.5.1.1 Przypadki reakcji na szczepienie

Po podaniu drugiej dawki szczepionki TLAIV vs TIV znamiennie częściej odnotowywano występowanie kataru, RR = 1,14 (95% CI: 1,06; 1,22), NNH = 20 (95% CI: 13; 41), p = 0,0002 (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, p = 0,3866, I<sup>2</sup> = 0,0%).

W przypadku żadnego z pozostałych analizowanych reakcji reaktogenności nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 118. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs TIV; przypadki reakcji na szczepienie po podaniu drugiej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach).

AEs	Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
Katar <sup>1</sup>	Ashkenazi 2006	1029	536 (52,1%)	1011	449 (44,4%)	<b>1,17 (1,07; 1,28)</b> p = 0,0006	<b>0,08 (0,03; 0,12)</b> NNH = 14 (9; 30) p = 0,0005	<i>fixed</i> ; p = 0,3866, I <sup>2</sup> = 0,0%	<b>1,14 (1,06; 1,22)</b> NNH = 20 (13; 41); p = 0,0002
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	509 (36,0%)	1423	464 (32,6%)	1,10 (1,00; 1,22) p = 0,0556	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0553		
Gorączka ≥37,5°C <sup>2</sup>	Ashkenazi 2006	965	191 (19,8%)	930	172 (18,5%)	1,07 (0,89; 1,29) p = 0,4731	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4726	<i>fixed</i> ; p = 0,5446, I <sup>2</sup> = 0,0%	1,03 (0,89; 1,19) p = 0,6909
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	137 (9,7%)	1423	141 (9,9%)	0,98 (0,78; 1,22) p = 0,8488	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8488		
Gorączka ≥38,6°C <sup>3</sup>	Ashkenazi 2006	946	53 (5,6%)	922	47 (5,1%)	1,10 (0,75; 1,61) p = 0,6280	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6277	<i>fixed</i> ; p = 0,5767, I <sup>2</sup> = 0,0%	1,02 (0,77; 1,37) p = 0,8785
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	36 (2,5%)	1423	39 (2,7%)	0,93 (0,59; 1,45) p = 0,7489	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7488		
Kaszel	Ashkenazi 2006	1022	417 (40,8%)	1000	378 (37,8%)	1,08 (0,97; 1,20) p = 0,1674	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1667	<i>fixed</i> ; p = 0,4759, I <sup>2</sup> = 0,0%	1,05 (0,97; 1,14) p = 0,2599
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	352 (24,9%)	1423	349 (24,5%)	1,02 (0,89; 1,15) p = 0,8117	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8117		
Obniżenie apetytu	Ashkenazi 2006	1008	241 (23,9%)	1000	198 (19,8%)	<b>1,21 (1,02; 1,43)</b> p = 0,0263	<b>0,04 (0,00; 0,08)</b> NNH = 25 (13; 201) p = 0,0257	<i>random</i> ; p = 0,0278, I <sup>2</sup> = 79,3%	1,03 (0,72; 1,46) p = 0,8821
	Belshe 2007 (Belshe 2008)	1413	88 (6,2%)	1423	105 (7,4%)	0,84 (0,64; 1,11) p = 0,2243	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2234		
	Ashkenazi 2006	984	181 (18,4%)	975	157 (16,1%)	1,14 (0,94; 1,39) p = 0,1801	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1792		0,99 (0,69; 1,42) p = 0,9369

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

AEs	Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
	<i>Belshe 2007</i> ( <i>Belshe 2008</i> )	1413	11 (0,8%)	1423	19 (1,3%)	0,58 (0,28; 1,22) p = 0,1524	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1468	<i>fixed</i> ; p = 0,1246, I <sup>2</sup> = 57,6%	
Bóle mięśni	<i>Ashkenazi 2006</i>	623	33 (5,3%)	685	37 (5,4%)	0,98 (0,62; 1,55) p = 0,9332	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,9331	<i>fixed</i> ; p = 0,4432, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,89 (0,60; 1,32) p = 0,5623
	<i>Belshe 2007</i> ( <i>Belshe 2008</i> )	1413	11 (0,8%)	1423	16 (1,1%)	0,69 (0,32; 1,49) p = 0,3457	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3425		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w badaniu *Ashkenazi 2006* katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa, w badaniu *Belshe 2007* katar/zatkany nos;

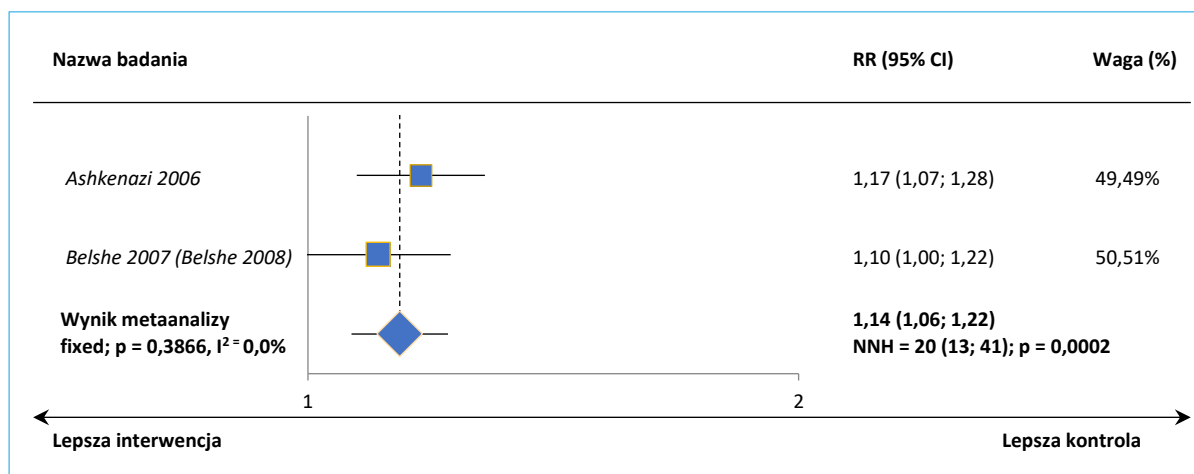
2 uwzględniono dane dla próby *Ashkenazi 2006* o pacjentach z gorączką  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  i dla próby *Belshe 2007* o pacjentach z gorączką  $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ;

3 uwzględniono dane z badania *Ashkenazi 2006* o pacjentach z gorączką  $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$  i z badania *Belshe 2007* o pacjentach z gorączką  $> 38,9^{\circ}\text{C}$ .

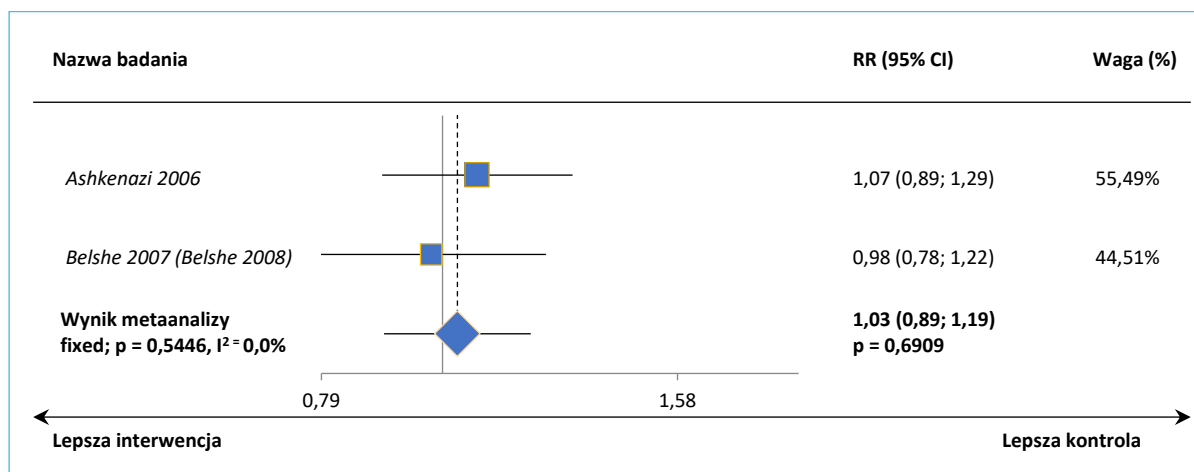
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

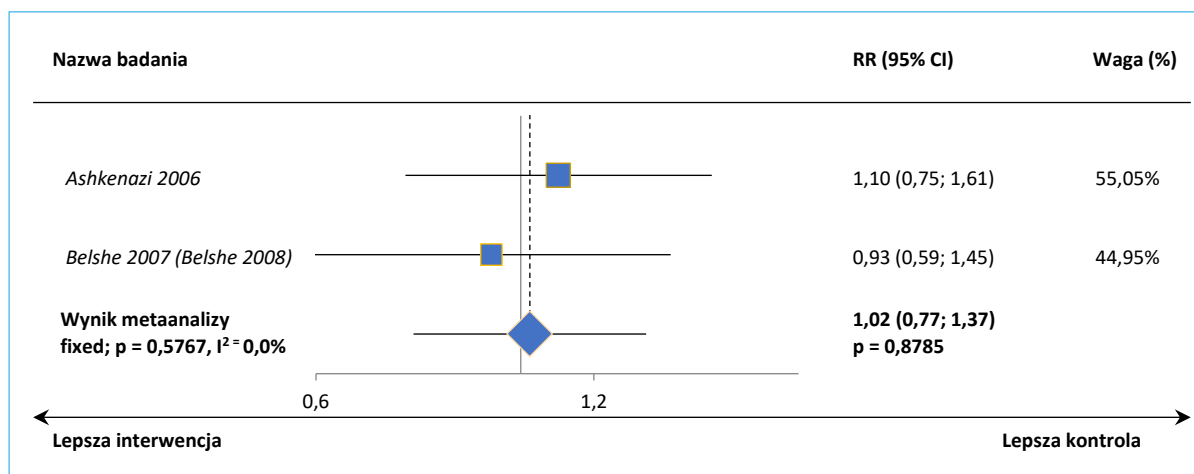
Wykres 94. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (*Ashkenazi 2006, Belshe 2007*).



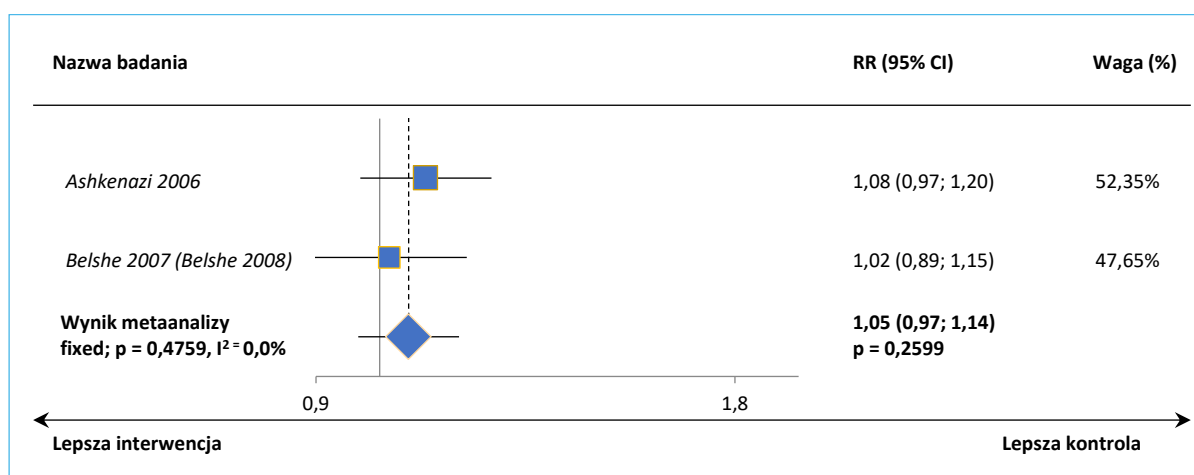
Wykres 95. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki z temperaturą  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (*Ashkenazi 2006, Belshe 2007*).



Wykres 96. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki z temperaturą  $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$  po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).

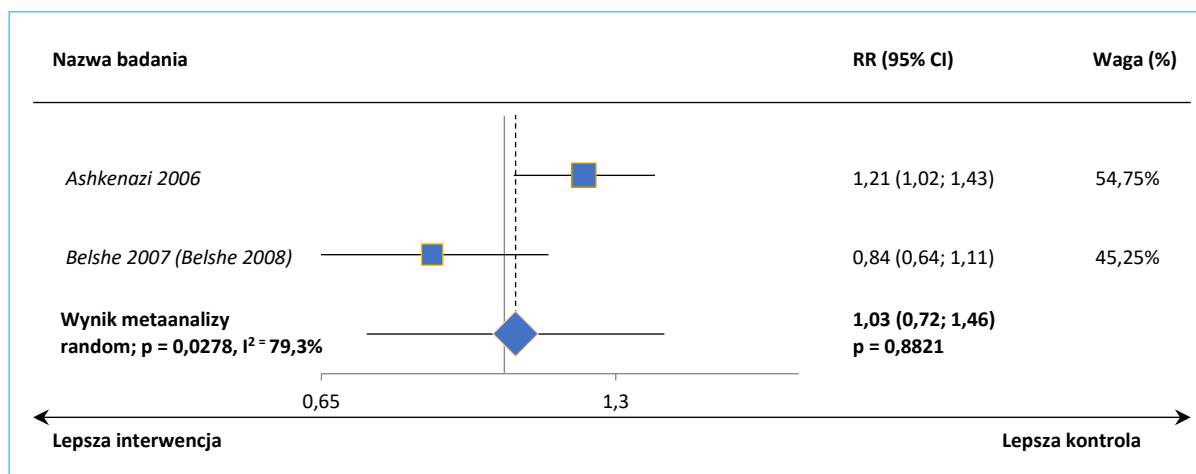


Wykres 97. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).

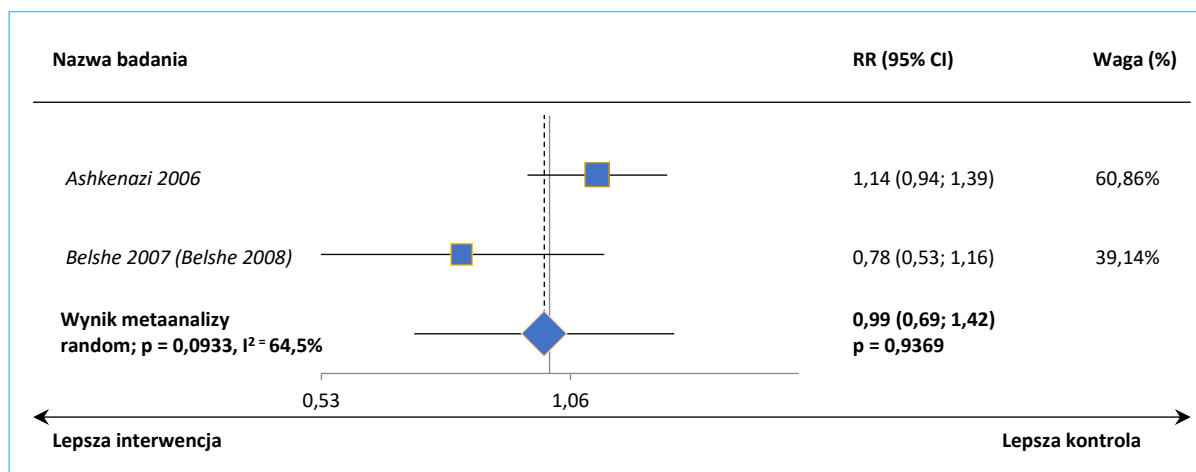




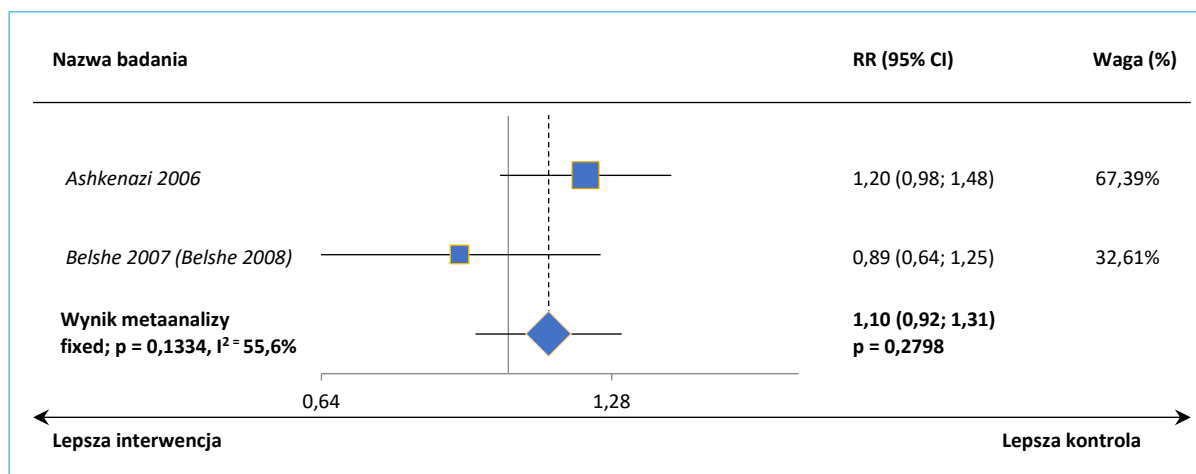
Wykres 98. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



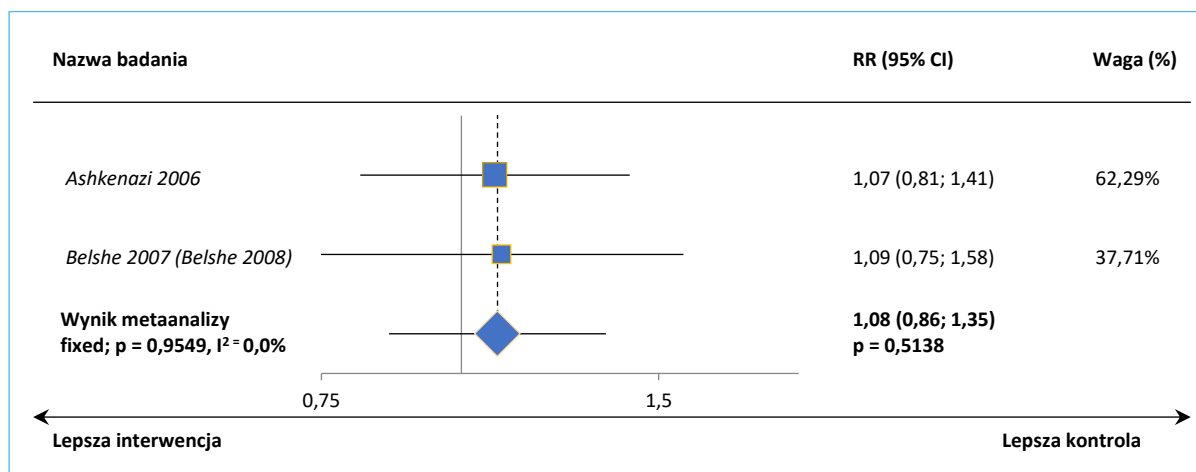
Wykres 99. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia aktywności (ospałości) po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



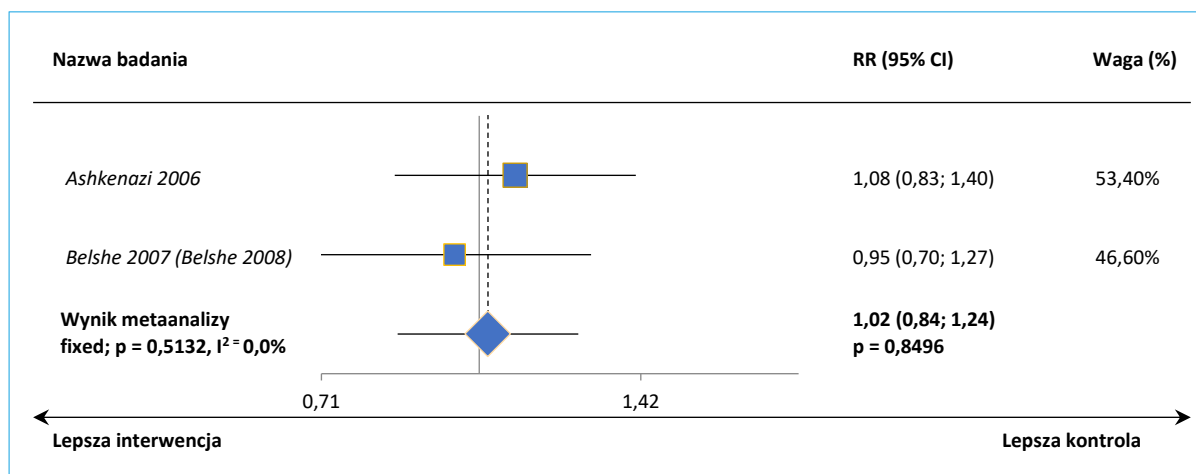
Wykres 100. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



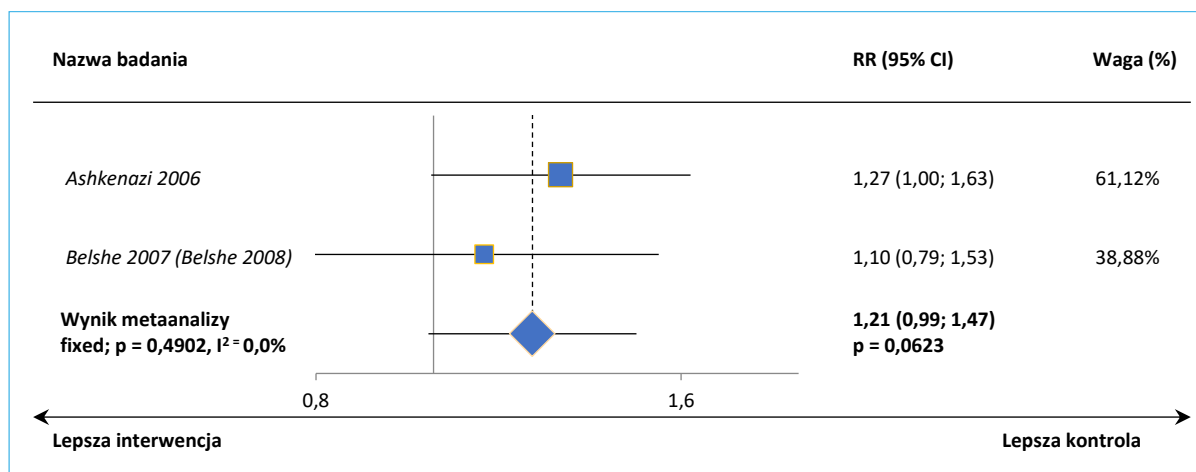
Wykres 101. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu brzucha po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



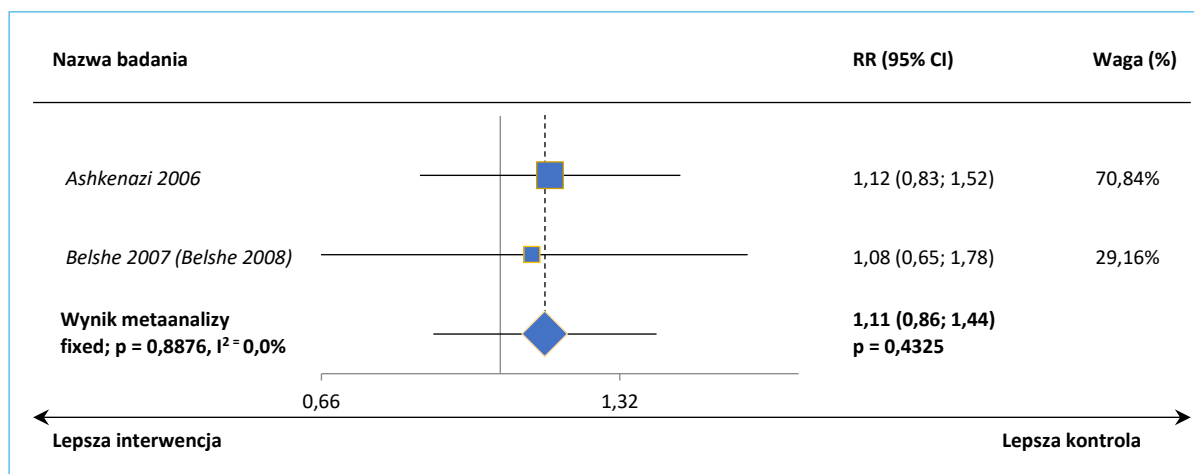
Wykres 102. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



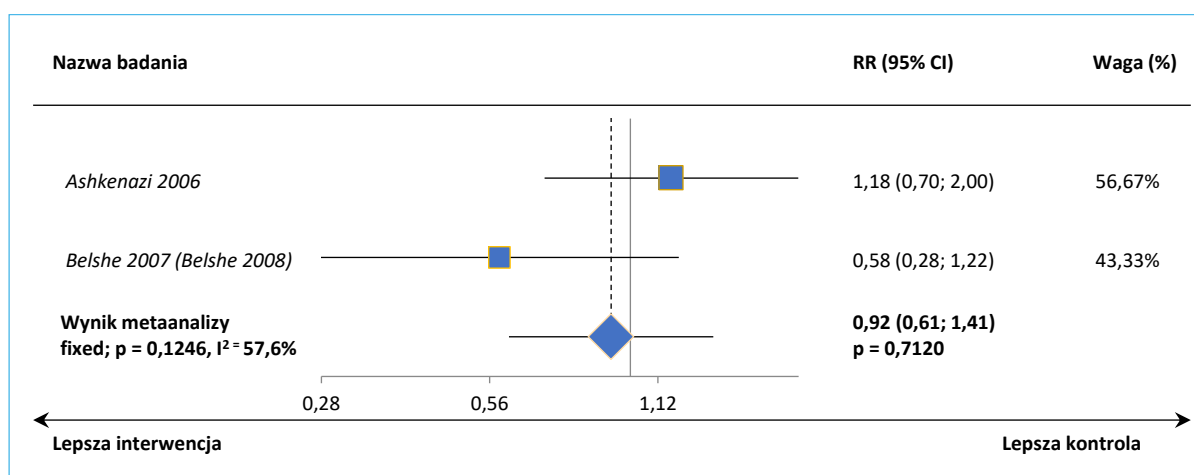
Wykres 103. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu gardła po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



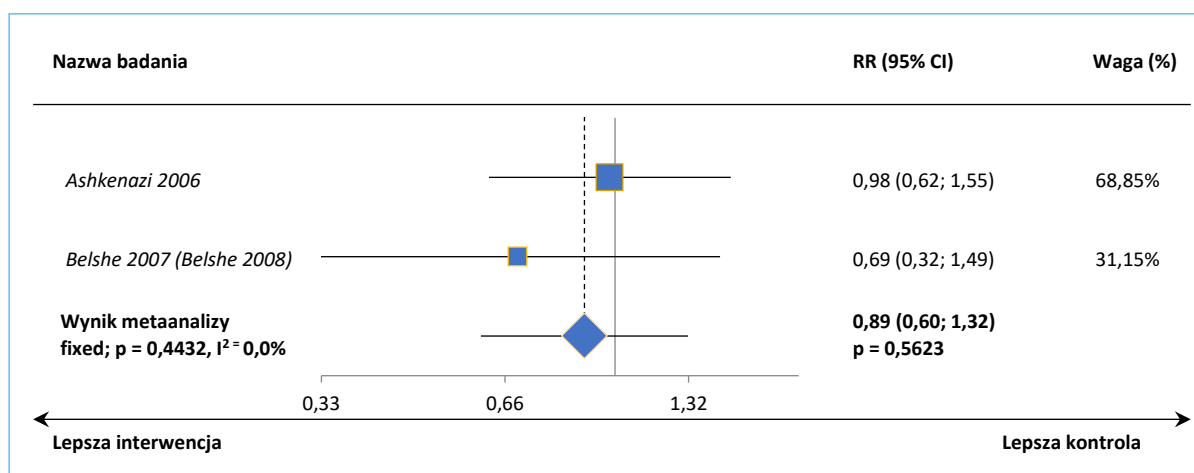
Wykres 104. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu głowy po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



Wykres 105. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia dreszczy po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



Wykres 106. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólów mięśni po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



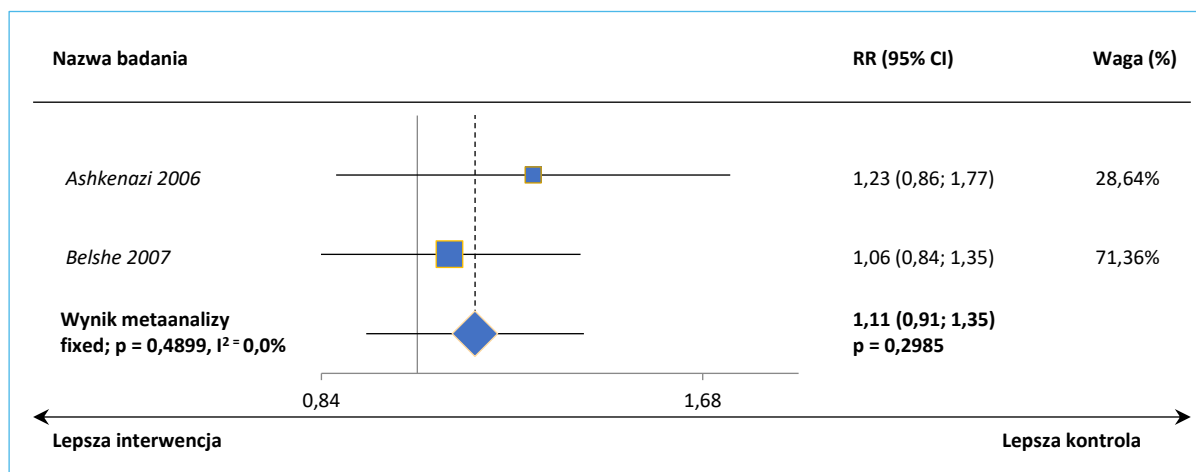
### 9.5.1.2 SAEs

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV vs TIV w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 1,11 (95% CI: 0,91; 1,35), p = 0,2985 (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, p = 0,4899, I<sup>2</sup> = 0,0%).

Tabela 119. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs TIV; SAEs (dane wykorzystane w metaanalizach).

AEs	Badanie	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
jakiegokolwiek SAEs	<i>Ashkenazi 2006</i>	1103*	64 (5,8%)	1085*	51 (4,7%)	1,23 (0,86; 1,77) p = 0,2492	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2476	<i>fixed</i> ; p = 0,4899, I <sup>2</sup> = 0,0%	1,11 (0,91; 1,35) p = 0,2985
	<i>Belshe 2007</i>	4179	136 (3,3%)	4173	128 (3,1%)	1,06 (0,84; 1,35) p = 0,6253	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6252		

Wykres 107. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia SAEs; badania z randomizacją TLAIV vs TIV (Ashkenazi 2006, Belshe 2007).



## 9.5.2 Ocena bezpieczeństwa w badaniu Ashkenazi 2006

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

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

Dane przedstawione w publikacji Ashkenazi 2006 podsumowano poniżej.

Tabela 120. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Ashkenazi 2006 – przypadki reakcji na szczepienie u > 1% pacjentów w ciągu 11 dni od szczepienia.

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
<b>Po podaniu 1. dawki</b>						
Jakiegokolwiek AE	990	863 (87,2%)	945	791 (83,7%)	1,04 (1,00; 1,08) $p=0,0311$	0,03 (0,00; 0,07) NNH=29 (16; 309) $p=0,0306$
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	1067	729 (68,3%)	1051	579 (55,1%)	1,24 (1,16; 1,33) $p<0,0001$	0,13 (0,09; 0,17) NNH=8 (6; 11) $p<0,0001$

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	983	231 (23,5%)	972	208 (21,4%)	1,10 (0,93; 1,30) p=0,2662	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,2656
Gorączka $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$	961	49 (5,1%)	954	62 (6,5%)	0,78 (0,55; 1,13) p=0,1911	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,1898
Kaszel	1057	467 (44,2%)	1036	457 (44,1%)	1,00 (0,91; 1,10) p=0,9744	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9744
Konieczność zastosowania leków przeciwgorączkowych	985	202 (20,5%)	995	184 (18,5%)	1,11 (0,93; 1,33) p=0,2581	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,2577
Konieczność zastosowania leków zapobiegających gorączce	1013	156 (15,4%)	1000	143 (14,3%)	1,08 (0,87; 1,33) p=0,4880	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,4877
Obniżenie apetytu	1047	309 (29,5%)	1034	277 (26,8%)	1,10 (0,96; 1,26) p=0,1676	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,1669
Zmniejszenie aktywności	1039	265 (25,5%)	1009	231 (22,9%)	1,11 (0,96; 1,30) p=0,1684	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,1674
Drażliwość	1047	224 (21,4%)	1021	195 (19,1%)	1,12 (0,94; 1,33) p=0,1946	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1937
Ból brzucha	645	136 (21,1%)	708	131 (18,5%)	1,14 (0,92; 1,41) p=0,2335	0,03 (-0,02; 0,07) p=0,2341
Wymioty	1035	119 (11,5%)	1033	124 (12,0%)	0,96 (0,76; 1,21) p=0,7208	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,7207
Ból gardła	1018	115 (11,3%)	1000	120 (12,0%)	0,94 (0,74; 1,20) p=0,6224	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,6224
Świszczący oddech	1032	96 (9,3%)	1020	101 (9,9%)	0,94 (0,72; 1,23) p=0,6449	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6448
Ból głowy	634	90 (14,2%)	695	89 (12,8%)	1,11 (0,84; 1,46) p=0,4586	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4593
Dreszcze	638	37 (5,8%)	688	53 (7,7%)	0,75 (0,50; 1,13) p=0,1703	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,1660
Bóle mięśni	632	36 (5,7%)	685	50 (7,3%)	0,78 (0,52; 1,18) p=0,2410	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,2370
<b>Po podaniu 2. dawki</b>						
Jakiegokolwiek AE	911	694 (76,2%)	880	648 (73,6%)	1,03 (0,98; 1,09) p=0,2150	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,2144
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	1029	536 (52,1%)	1011	449 (44,4%)	<b>1,17 (1,07; 1,28)</b> <b>p=0,0006</b>	<b>0,08 (0,03; 0,12)</b> <b>NNH=14 (9; 30)</b> <b>p=0,0005</b>
Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	965	191 (19,8%)	930	172 (18,5%)	1,07 (0,89; 1,29) p=0,4731	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4726
Gorączka $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$	946	53 (5,6%)	922	47 (5,1%)	1,10 (0,75; 1,61) p=0,6280	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6277



AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)	N*	n (%)		
Kaszel	1022	417 (40,8%)	1000	378 (37,8%)	1,08 (0,97; 1,20) p=0,1674	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,1667
Konieczność zastosowania leków przeciwgorączkowych	967	177 (18,3%)	968	152 (15,7%)	1,17 (0,96; 1,42) p=0,1283	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,1275
Konieczność zastosowania leków zapobiegających gorączce	977	126 (12,9%)	975	116 (11,9%)	1,08 (0,86; 1,37) p=0,5032	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5029
Obniżenie apetytu	1008	241 (23,9%)	1000	198 (19,8%)	<b>1,21 (1,02; 1,43)</b> <b>p=0,0263</b>	<b>0,04 (0,00; 0,08)</b> <b>NNH=25 (13; 201)</b> <b>p=0,0257</b>
Zmniejszenie aktywności	984	181 (18,4%)	975	157 (16,1%)	1,14 (0,94; 1,39) p=0,1801	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1792
Drażliwość	994	171 (17,2%)	993	142 (14,3%)	1,20 (0,98; 1,48) p=0,0764	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0755
Ból brzucha	632	86 (13,6%)	693	88 (12,7%)	1,07 (0,81; 1,41) p=0,6246	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,6250
Wymioty	991	105 (10,6%)	990	97 (9,8%)	1,08 (0,83; 1,40) p=0,5577	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,5576
Ból gardła	985	128 (13,0%)	980	100 (10,2%)	1,27 (1,00; 1,63) p=0,0542	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0531
Świszczący oddech	987	77 (7,8%)	986	71 (7,2%)	1,08 (0,79; 1,48) p=0,6127	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,6126
Ból głowy	630	75 (11,9%)	698	74 (10,6%)	1,12 (0,83; 1,52) p=0,4527	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4536
Dreszcze	622	28 (4,5%)	684	26 (3,8%)	1,18 (0,70; 2,00) p=0,5259	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,5270
Bóle mięśni	623	33 (5,3%)	685	37 (5,4%)	0,98 (0,62; 1,55) p=0,9332	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,9331

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Po podaniu 1. dawki

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

### Po podaniu 2. dawki

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

### Reakcje miejscowe w grupie TIV

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

### Przypadki reaktogenności zaklasyfikowane jako AEs

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

### Ostre zapalenie ucha środkowego

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

## 9.5.2.2 AEs prowadzące do przerwania leczenia

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

### 9.5.2.3 Przypadki świszczącego oddechu

W badaniu *Ashkenazi 2006* (zgodnie z założeniami badaczy i włączoną populacją docelową) szczegółowej ocenie poddano częstość występowania przypadków świszczącego oddechu. Dane analizowano w podziale na różne okresy czasowe obserwacji oraz ze względu na metodę oceny: 1) za pomocą dziennika, w którym odnotowywano przypadki raportowane przez rodziców/opiekunów dziecka; 2) jako opisy przypadków tj. przypadki świszczącego oddechu związane z zachorowaniem grypopodobnym (ILI); 3) przypadki raportowane przez lekarzy; 4) przypadki raportowane z użyciem jakiegokolwiek z wymienionych metod.

Tabela 121. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006* - przypadki świszczącego oddechu.

Okres obserwacji; metoda oceny	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)		
<b>Po podaniu 1. dawki<sup>3</sup></b>						
0-41 dni; jakakolwiek metoda	1107	138 (12,5%)	1080	143 (13,2%)	0,94 (0,76; 1,17) p=0,5884	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5884
0-10 dni; dziennik	1107	96 (8,7%)	1080	101 (9,4%)	0,93 (0,71; 1,21) p=0,5789	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,5789
11-41 dni; opisy przypadków	1107	56 (5,1%)	1080	53 (4,9%)	1,03 (0,71; 1,49) p=0,8709	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,8708
11-41 dni; raportowane przez lekarza	1107	45 (4,1%)	1080	36 (3,3%)	1,22 (0,79; 1,88) p=0,3659	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,3643
<b>Po podaniu 2. dawki</b>						
0-41 dni; jakakolwiek metoda	1068	147 (13,8%)	1046	129 (12,3%)	1,12 (0,90; 1,39) p=0,3292	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,3284
0-10 dni; dziennik	1068	77 (7,2%)	1046	71 (6,8%)	1,06 (0,78; 1,45) p=0,7039	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7037
11-41 dni; opisy przypadków	1068	67 (6,3%)	1046	62 (5,9%)	1,06 (0,76; 1,48) p=0,7397	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,7396
11-41 dni; raportowane przez lekarza	1068	54 (5,1%)	1046	53 (5,1%)	1,00 (0,69; 1,44) p=0,9910	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9910

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 liczba pacjentów uczestniczących w badaniu w ocenianym okresie obserwacji;

2 dla pierwszej dawki szczepionki dane na temat świszczącego oddechu zbierane były do 41 dnia lub do momentu podania drugiej dawki, zależnie które wystąpiło wcześniej;

3 liczba pacjentów z  $\geq 1$  przypadkiem w ocenianym okresie obserwacji dla danej metody zbierania danych.

Jak podali autorzy publikacji *Ashkenazi 2006* częstość występowania przypadków świszczącego oddechu była zbliżona w obu grupach, niezależnie od metody ich oceny.

Nie odnotowano różnic w częstości występowania pierwszego przypadku świszczącego oddechu zaklasyfikowano jako reakcja reaktygenności, jak również w prawdopodobieństwie wystąpienia zapalenia

oskrzeli, skurczu oskrzeli, kaszlu, duszności, zapalenia płuc, zapalenia oskrzelików lub zakażenia dolnych dróg oddechowych zaklasyfikowanych jako AEs po każdej z dawek szczepionki.

Ogółem, pierwszy epizod świszczącego oddechu odnotowano u 12,5% i 13,2% oraz 13,8% i 12,3% pacjentów z grup TLAIV i TIV, odpowiednio w ciągu 42 dni po podaniu pierwszej i drugiej dawki szczepionki. Po podaniu pierwszej dawki szczepionki pojedynczy epizod świszczącego oddechu pomiędzy 11 a 41 dniem odnotowano u 5,0% (55) pacjentów z grupy TLAIV i 4,5% (49) pacjentów z grupy TIV – spośród nich odpowiednio 44 i 32 przypadki odnotowane były przez lekarzy, a jedynie 1 pacjent w grupie TLAIV i 4 pacjentów z grupy TIV doświadczyło 2 epizodów odnotowanych przez lekarza. Po podaniu drugiej dawki szczepionki pojedynczy epizod świszczącego oddechu pomiędzy 11 a 41 dniem odnotowano u 6,0% (64) pacjentów z grupy TLAIV i 5,5% (58) pacjentów z grupy IV. Pojedyncze epizody odnotowane przez lekarzy wystąpiły u 52 vs 51 pacjentów z grup TLAIV vs TIV, u 2 pacjentów z grupy TLAIV i 4 pacjentów z grupy TIV odnotowano po 2 epizody, a u 1 pacjenta z grupy TLAIV 3 epizody świszczącego oddechu.

#### 9.5.2.4 SAEs

Dane na temat częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w próbie *Ashkenazi 2006* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 122. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006* – SAEs.

SAEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
jakikolwiek SAEs	1103*	64 (5,8%)	1085*	51 (4,7%)	1,23 (0,86; 1,77) p=0,2492	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2476
≥ 1 SAEs <sup>1</sup>	1050	5 (0,5%)	1035	32 (3,1%)	0,15 (0,43; 2,72) p=0,8736	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,8771

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem w trakcie trwania próby *Ashkenazi 2006* odnotowano 104 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych u 64 (5,8%) pacjentów z grupy TLAIV oraz 76 przypadków u 51 (4,7%) pacjentów z grupy TIV; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

U dwóch (0,2%) osób z grupy TLAIV i 4 (0,4%) osób z grupy TIV odnotowano SAEs (różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie), które w ocenie badaczy były co najmniej prawdopodobnie związane z podaną szczepionką.

Jak podali autorzy publikacji *Ashkenazi 2006* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla zdarzeń klasyfikowanych w podziale na układy, zarówno ogółem jak i dla poszczególnych kategorii.

### 9.5.2.5 Zgony

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

## 9.5.3 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007*

### 9.5.3.1 Przypadki reaktogenności

Częstość występowania bólu, zaczerwienienia lub swędzenia w miejscu wstrzyknięcia (zwykle raportowanych jako łagodne do umiarkowanych w nasileniu) była wyższa w grupie TIV niż w grupie TLAIW, w której dodatkowo podawano pacjentom PBO we wstrzyknięciu.

Wśród pacjentów szczepionych po raz pierwszy katar lub zatkany nos po 10 dniach od podania szczepionki odnotowano u 57,0% osób z grupy TLAIW oraz u 46,3% osób z grupy TIV.

Gorączkę zdefiniowaną jako temperaturę  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  w 2 dniu po podaniu szczepionki raportowano znamienne częściej u pacjentów otrzymujących TLAIW vs TIV, 5,4% vs 2,0%,  $p < 0,001$ . Dla wyższej wartości temperatury jako punktu odcięcia ( $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ ) odsetek pacjentów z gorączką był bardzo niski ( $< 1\%$  w 2 dniu po podaniu pierwszej dawki szczepionki) w obu grupach. W odniesieniu do drugiej z dawek szczepionki nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania gorączki z temperaturą  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  dla żadnego z analizowanych punktów czasowych.

Dodatkowo, w publikacji *Belshe 2008* odnaleziono informacje na temat reakcje reaktogenności występujących w ciągu 10 dni od szczepienia. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 123. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* - reakcje reaktogenności występujące w ciągu 10 dni od szczepienia (*Belshe 2008*).

AEs	TLAIW		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Po podaniu 1. dawki; osoby otrzymujące jedną dawkę</b>						
katar/zatkany nos	663	359 (54,1%)	671	290 (43,2%)	1,25 (1,12; 1,40) $p < 0,0001$	0,11 (0,06; 0,16) NNH = 10 (7; 18) $p < 0,0001$

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
ból gardła	663	21 (3,2%)	671	35 (5,2%)	0,61 (0,36; 1,03) p = 0,0652	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0614
kaszel	663	202 (30,5%)	671	215 (32,0%)	0,95 (0,81; 1,12) p = 0,5353	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,5351
wymioty	663	47 (7,1%)	671	43 (6,4%)	1,11 (0,74; 1,65) p = 0,6204	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6203
ból głowy	663	16 (2,4%)	671	20 (3,0%)	0,81 (0,42; 1,55) p = 0,5234	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5223
bóle mięśni	663	6 (0,9%)	671	13 (1,9%)	0,47 (0,18; 1,22) p = 0,1207	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1105
dreszcze	663	14 (2,1%)	671	7 (1,0%)	2,02 (0,82; 4,98) p = 0,1250	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1174
zmniejszenie aktywności (ospałość)	663	45 (6,8%)	671	33 (4,9%)	1,38 (0,89; 2,13) p = 0,1477	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1457
drażliwość	663	96 (14,5%)	671	87 (13,0%)	1,12 (0,85; 1,46) p = 0,4220	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,4217
ból brzucha	663	30 (4,5%)	671	32 (4,8%)	0,95 (0,58; 1,54) p = 0,8323	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8323
obniżenie apetytu	663	90 (13,6%)	671	87 (13,0%)	1,05 (0,80; 1,38) p = 0,7431	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7431
gorączka > 37,8°C	663	68 (10,3%)	671	63 (9,4%)	1,09 (0,79; 1,51) p = 0,5947	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5946
gorączka > 38,3°C	663	44 (6,6%)	671	42 (6,3%)	1,06 (0,70; 1,60) p = 0,7791	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7791
gorączka > 38,9°C	663	23 (3,5%)	671	19 (2,8%)	1,23 (0,67; 2,23) p = 0,5058	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5052
<b>Po podaniu 1. dawki; osoby otrzymujące dwie dawki</b>						
katar/zatkany nos	1507	740 (49,1%)	1494	613 (41,0%)	<b>1,20 (1,11; 1,30)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,08 (0,05; 0,12)</b> <b>NNH = 13 (9; 23)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
ból gardła	1507	84 (5,6%)	1494	91 (6,1%)	0,92 (0,69; 1,22) p = 0,5458	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5457
kaszel	1507	393 (26,1%)	1494	444 (29,7%)	<b>0,88 (0,78; 0,98)</b> <b>p = 0,0264</b>	<b>-0,04 (-0,07; 0,00)</b> <b>NNH = 28 (15; 231)</b> <b>p = 0,0261</b>
wymioty	1507	86 (5,7%)	1494	99 (6,6%)	0,86 (0,65; 1,14) p = 0,2954	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2949
ból głowy	1507	53 (3,5%)	1494	38 (2,5%)	1,38 (0,92; 2,08) p = 0,1218	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1196
bóle mięśni	1507	29 (1,9%)	1494	27 (1,8%)	1,06 (0,63; 1,79) p = 0,8126	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8126

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
dreszcze	1507	38 (2,5%)	1494	28 (1,9%)	1,35 (0,83; 2,18) p = 0,2284	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2262
zmniejszenie aktywności (ospałość)	1507	107 (7,1%)	1494	106 (7,1%)	1,00 (0,77; 1,30) p = 0,9956	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9956
drażliwość	1507	163 (10,8%)	1494	158 (10,6%)	1,02 (0,83; 1,26) p = 0,8312	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8312
ból brzucha	1507	83 (5,5%)	1494	94 (6,3%)	0,88 (0,66; 1,17) p = 0,3623	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3620
obniżenie apetytu	1507	188 (12,5%)	1494	178 (11,9%)	1,05 (0,86; 1,27) p = 0,6388	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6387
gorączka > 37,8°C	1507	214 (14,2%)	1494	184 (12,3%)	1,15 (0,96; 1,39) p = 0,1285	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1278
gorączka > 38,3°C	1507	112 (7,4%)	1494	109 (7,3%)	1,02 (0,79; 1,31) p = 0,8865	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8865
gorączka > 38,9°C	1507	54 (3,6%)	1494	61 (4,1%)	0,88 (0,61; 1,26) p = 0,4762	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4759
<b>Po podaniu 2. dawki</b>						
katar/zatkany nos	1413	509 (36,0%)	1423	464 (32,6%)	1,10 (1,00; 1,22) p = 0,0556	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0553
ból gardła	1413	70 (5,0%)	1423	64 (4,5%)	1,10 (0,79; 1,53) p = 0,5669	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5668
kaszel	1413	352 (24,9%)	1423	349 (24,5%)	1,02 (0,89; 1,15) p = 0,8117	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8117
wymioty	1413	80 (5,7%)	1423	85 (6,0%)	0,95 (0,70; 1,27) p = 0,7231	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7230
ból głowy	1413	31 (2,2%)	1423	29 (2,0%)	1,08 (0,65; 1,78) p = 0,7730	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7729
bóle mięśni	1413	11 (0,8%)	1423	16 (1,1%)	0,69 (0,32; 1,49) p = 0,3457	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3425
dreszcze	1413	11 (0,8%)	1423	19 (1,3%)	0,58 (0,28; 1,22) p = 0,1524	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1468
zmniejszenie aktywności (ospałość)	1413	42 (3,0%)	1423	54 (3,8%)	0,78 (0,53; 1,16) p = 0,2272	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2256
drażliwość	1413	61 (4,3%)	1423	69 (4,8%)	0,89 (0,64; 1,25) p = 0,4986	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4982
ból brzucha	1413	55 (3,9%)	1423	51 (3,6%)	1,09 (0,75; 1,58) p = 0,6651	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6651
obniżenie apetytu	1413	88 (6,2%)	1423	105 (7,4%)	0,84 (0,64; 1,11) p = 0,2243	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2234
gorączka > 37,8°C	1413	137 (9,7%)	1423	141 (9,9%)	0,98 (0,78; 1,22) p = 0,8488	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8488

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
gorączka > 38,3°C	1413	67 (4,7%)	1423	83 (5,8%)	0,81 (0,59; 1,11) p = 0,1952	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1940
gorączka > 38,9°C	1413	36 (2,5%)	1423	39 (2,7%)	0,93 (0,59; 1,45) p = 0,7489	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7488

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

### Po podaniu 1. dawki, pacjenci otrzymujący jedną dawkę szczepionki

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

### Po podaniu 1. dawki, pacjenci otrzymujący dwie dawki szczepionki

Również po podaniu pierwszej dawki szczepionki pacjentom, którzy otrzymywali dwie dawki szczepionki, znamienne częściej raportowano katar lub zatłokany nos, RR = 1,20 (95% CI: 1,11; 1,30), NNH = 13 (95% CI: 9; 23),  $p < 0,0001$ .

W grupie TLAIV vs TIV istotnie statystycznie rzadziej występował kaszel, RR = 0,88 (95% CI: 0,78; 0,98), NNH = 28 (95% CI: 15; 231),  $p = 0,0261$ .

### Po podaniu 2. dawki

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV i TIV.

Jak podano w publikacji *Belshe 2008* innym zdarzeniem niepożądanym występującym częściej wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV było kichanie (różnica częstości 1,2%).

### Ostre zapalenie ucha środkowego

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



### 9.5.3.2 Przypadki świszczącego oddechu

W badaniu *Belshe 2007* analizowano częstość występowania medycznie istotnych przypadków świszczącego oddechu w trakcie 42 dni po podaniu szczepionki. Dane raportowane przez autorów publikacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 124. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* – przypadki świszczącego oddechu 42 dni po podaniu szczepionki.

Podgrupa	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Pierwsza dawka</b>						
Ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej szczepione	933	19 (2,0%)	947	17 (1,8%)	1,13 (0,59; 2,17) p=0,7029	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,7028
Ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczepione	3246	74 (2,3%)	3226	48 (1,5%)	<b>1,53 (1,07; 2,20)</b> <b>p=0,0202</b>	<b>0,01 (0,00; 0,01)</b> NNH=127 (69; 771) <b>p=0,0191</b>
Dzieci < 24 m.ż.; wcześniej szczepione	267	17 (6,4%)	269	3 (1,1%)	<b>5,71 (1,69; 19,25)</b> <b>p=0,0050</b>	<b>0,05 (0,02; 0,08)</b> NNH=20 (12; 49) <b>p=0,0012</b>
Dzieci < 24 m.ż.; wcześniej nieszczepione	1725	155 (9,0%)	1706	34 (2,0%)	<b>4,51 (3,13; 6,50)</b> <b>p&lt;0,0001</b>	<b>0,07 (0,05; 0,08)</b> NNH=15 (12; 19) <b>p&lt;0,0001</b>
Dzieci ≥ 24 m.ż.; wcześniej szczepione	666	112 (16,8%)	678	14 (2,1%)	<b>8,14 (4,72; 14,05)</b> <b>p&lt;0,0001</b>	<b>0,15 (0,12; 0,18)</b> NNH=7 (6; 9) <b>p&lt;0,0001</b>
Dzieci ≥ 24 m.ż.; wcześniej nieszczepione	1521	119 (7,8%)	1520	14 (0,9%)	<b>8,49 (4,90; 14,71)</b> <b>p&lt;0,0001</b>	<b>0,07 (0,05; 0,08)</b> NNH=15 (12; 19) <b>p&lt;0,0001</b>
Dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej szczepione	110	98 (89,1%)	78	7 (9,0%)	<b>9,93 (4,88; 20,19)</b> <b>p&lt;0,0001</b>	<b>0,80 (0,72; 0,89)</b> NNH=2 (2; 2) <b>p&lt;0,0001</b>
Dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczepione	173	112 (64,7%)	161	12 (7,5%)	<b>8,69 (4,98; 15,13)</b> <b>p&lt;0,0001</b>	<b>0,57 (0,49; 0,65)</b> NNH=2 (2; 3) <b>p&lt;0,0001</b>
Dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej szczepione	835	19 (2,3%)	869	10 (1,2%)	1,98 (0,92; 4,23) p=0,0786	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0743
Dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczepione	3073	162 (5,3%)	3065	36 (1,2%)	<b>4,49 (3,14; 6,42)</b> <b>p&lt;0,0001</b>	<b>0,04 (0,03; 0,05)</b> NNH=25 (21; 32) <b>p&lt;0,0001</b>
<b>Dруга dawka</b>						

Podgrupa	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczepione	3002	273 (9,1%)	3034	67 (2,2%)	<b>4,12 (3,17; 5,35)</b> p<0,0001	<b>0,07 (0,06; 0,08)</b> NNH=15 (13; 18) p<0,0001
Dzieci < 24 m.ż.; wcześniej nieszczepione	1578	257 (16,3%)	1595	39 (2,4%)	<b>6,66 (4,79; 9,26)</b> p<0,0001	<b>0,14 (0,12; 0,16)</b> NNH=8 (7; 9) p<0,0001
Dzieci ≥ 24 m.ż.; wcześniej nieszczepione	1424	216 (15,2%)	1439	28 (1,9%)	<b>7,80 (5,29; 11,48)</b> p<0,0001	<b>0,13 (0,11; 0,15)</b> NNH=8 (7; 9) p<0,0001
Dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczepione	210	148 (70,5%)	140	14 (10,0%)	<b>7,05 (4,26; 11,67)</b> p<0,0001	<b>0,60 (0,53; 0,68)</b> NNH=2 (2; 2) p<0,0001
Dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczepione	2854	265 (9,3%)	2894	53 (1,8%)	<b>5,07 (3,79; 6,78)</b> p<0,0001	<b>0,07 (0,06; 0,09)</b> NNH=14 (12; 16) p<0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

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

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

[0,2%] w grupach TLAIV i TIV) hospitalizowano w związku z medycznie znaczącym świszczącym oddechem w ciągu 42 dni po otrzymaniu dawki szczepionki. Żadne dziecko nie było leczone na oddziale intensywnej opieki medycznej, nie wymagało stosowania wentylacji mechanicznej lub nie zmarł z powodu medycznie znaczącego świszczącego oddechu. Autorzy zaznaczyli również, że różnica w częstości występowania medycznie znaczącego świszczącego oddechu po podaniu pierwszej dawki wśród dzieci wcześniej niezaszczepionych dzieci w wieku od 6 do 23 miesięcy dotyczyła głównie osób w wieku od 6 do 11 miesięcy życia (odpowiednio 3,8% w grupie TLAIV vs 2,1% w grupie TIV, różnica istotna statystycznie), podczas gdy wśród dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy obserwowano podobne odsetki (2,8% vs 2,0%, brak istotnych różnic).

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

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

W publikacji *Belshe 2008* przedstawiono dane na temat częstości występowania przypadków klinicznie istotnego świszczącego oddechu w grupach wiekowych 6-23 miesięcy i 24-59 miesięcy (wiek w momencie przyjęcia pierwszej dawki szczepionki). Zdarzenie to odnotowano u odpowiednio 5,9% vs 3,8% pacjentów z grupy TLAIV vs TIV w wieku 6-23 miesięcy (różnice istotne statystycznie,  $p = 0,002$ ) oraz u 2,1% vs 2,5% pacjentów w wieku 24-59 miesięcy (brak znamienych różnic pomiędzy grupami,  $p = 0,38$ ).

W okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu, zarówno w populacji ogólnej jak i w poszczególnych podgrupach wyróżnionych z uwagi na wiek (*Belshe 2007*).

Tabela 125. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* – przypadki świszczącego oddechu do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki.

Podgrupa	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
6-59 m.ż.	4179	365 (8,7%)	4173	326 (7,8%)	1,12 (0,97; 1,29) p=0,1264	0,01 (0,00; 0,02) p=0,1261
6-11 m.ż.	684	93 (13,6%)	683	71 (10,4%)	1,31 (0,98; 1,75) p=0,0697	0,03 (0,00; 0,07) p=0,0682
12-59 m.ż.	3495	272 (7,8%)	3490	255 (7,3%)	1,07 (0,90; 1,26) p=0,4515	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,4514

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 9.5.3.3 Hospitalizacje

Autorzy publikacji *Belshe 2007* przedstawili również dane dotyczące częstości hospitalizacji odnotowanych do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 126. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* – hospitalizacje do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki.

Podgrupa	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
6-59 m.ż.	4179	130 (3,1%)	4173	119 (2,9%)	1,09 (0,85; 1,39) p=0,4864	0,00 (0,00; 0,01) p=0,4863
6-11 m.ż.	684	42 (6,1%)	683	18 (2,6%)	<b>2,33 (1,36; 4,01)</b> <b>p=0,0022</b>	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> <b>NNH=29 (18; 75)</b> <b>p=0,0015</b>
12-59 m.ż.	3495	88 (2,5%)	3490	101 (2,9%)	0,87 (0,66; 1,15) p=0,3331	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,3327

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych z analizy *post-hoc* prowadzonej w grupie dzieci w wieku 6-11 miesięcy życia w okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki wykazano, że częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny była wyższa wśród dzieci z grupy TLAIV vs TIV, 6,1% vs. 2,6%, RR = 2,33 (95% CI: 1,36; 4,01), NNH = 29 (95% CI: 18; 75), p = 0,0015.

Jak podali autorzy publikacji częstość hospitalizacji różniła się istotnie wśród dzieci w wieku 6-11 miesięcy życia z epizodami świszczącego oddechu w wywiadzie, p = 0,004 oraz wśród dzieci w wieku 48-59 m.ż. z epizodami świszczącego oddechu w wywiadzie, p = 0,039. Prawdopodobieństwo hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny wśród dzieci z podgrup 12-23 m.ż. (3,2% w grupie TLAIV i 3,5% w grupie TIV) oraz wśród dzieci w wieku 24-59 m.ż nie różniło się istotnie, jednak obserwowano trend zwiększonej

częstości występowania hospitalizacji wśród pacjentów z grupy TLAIW w wieku 6-47 m.ż. z epizodami świszczącego oddechu w wywiadzie w porównaniu do TIV. Z kolei wśród dzieci z grupy wiekowej 12-59 m.ż. bez epizodów świszczącego oddechu w wywiadzie częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny była niższa w grupie TLAIW vs TIV,  $p = 0,07$ .

W poniższej tabeli zaprezentowano przyczyny hospitalizacji do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki.

Tabela 127. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* – przyczyny hospitalizacji do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki.

Przyczyna hospitalizacji	TLAIW		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Dzieci w wieku 6-11 m.ż.</b>						
oddechowe	684	22 (3,2%)	683	8 (1,2%)	<b>2,75 (1,23; 6,12)</b> $p=0,0136$	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> NNH=49 (28; 202) $p=0,0097$
związane z układem pokarmowym	684	13 (1,9%)	683	0 (0,0%)	<b>26,96 (1,61; 452,62)</b> $p=0,0221$	<b>0,02 (0,01; 0,03)</b> NNH=53 (34; 120) $p=0,0004$
hematologiczne/onkologiczne	684	2 (0,3%)	683	0 (0,0%)	4,99 (0,24; 103,80) $p=0,2990$	0,00 (0,00; 0,01) $p=0,2469$
zakaźne	684	8 (1,2%)	683	3 (0,4%)	2,66 (0,71; 9,99) $p=0,1467$	0,01 (0,00; 0,02) $p=0,1303$
związane z układem mięśniowo-szkieletowym/ urazy	684	2 (0,3%)	683	1 (0,1%)	2,00 (0,18; 21,97) $p=0,5719$	0,00 (0,00; 0,01) $p=0,5640$
neurologiczne	684	1 (0,1%)	683	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,41) $p=0,5014$	0,00 (0,00; 0,01) $p=0,4786$
inne	684	1 (0,1%)	683	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,41) $p=0,5014$	0,00 (0,00; 0,01) $p=0,4786$
<b>Dzieci w wieku 12-59 m.ż.</b>						
oddechowe	3495	44 (1,3%)	3490	46 (1,3%)	0,96 (0,63; 1,44) $p=0,8266$	0,00 (-0,01; 0,00) $p=0,8266$
związane z układem pokarmowym	3495	20 (0,6%)	3490	30 (0,9%)	0,67 (0,38; 1,17) $p=0,1572$	0,00 (-0,01; 0,00) $p=0,1543$
hematologiczne/onkologiczne	3495	3 (0,1%)	3490	1 (0,0%)	3,00 (0,31; 28,79) $p=0,3419$	0,00 (0,00; 0,00) $p=0,3177$
zakaźne	3495	14 (0,4%)	3490	5 (0,1%)	<b>2,80 (1,01; 7,75)</b> $p=0,0482$	<b>0,00 (0,00; 0,01)</b> NNH=389 (200; 7589) $p=0,0389$

Przyczyna hospitalizacji	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
związane z układem mięśniowo-szkieletowym/ urazy	3495	6 (0,2%)	3490	7 (0,2%)	0,86 (0,29; 2,54) p=0,7795	0,00 (0,00; 0,00) p=0,7793
neurologiczne	3495	3 (0,1%)	3490	11 (0,3%)	<b>0,27 (0,08; 0,98)</b> <b>p=0,0457</b>	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> <b>NNT=437 (228; 5112)</b> <b>p=0,0321</b>
inne	3495	5 (0,1%)	3490	10 (0,3%)	0,50 (0,17; 1,46) p=0,2043	0,00 (0,00; 0,00) p=0,1953
<b>Dzieci w wieku 6-59 m.ż.</b>						
oddechowe	4179	66 (1,6%)	4173	54 (1,3%)	1,22 (0,85; 1,74) p=0,2741	0,00 (0,00; 0,01) p=0,2732
związane z układem pokarmowym	4179	33 (0,8%)	4173	38 (0,9%)	0,87 (0,55; 1,38) p=0,5475	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,5472
hematologiczne/ onkologiczne	4179	5 (0,1%)	4173	1 (0,0%)	4,99 (0,58; 42,72) p=0,1421	0,00 (0,00; 0,00) p=0,1025
zakaźne	4179	22 (0,5%)	4173	8 (0,2%)	<b>2,75 (1,22; 6,16)</b> <b>p=0,0143</b>	<b>0,00 (0,00; 0,01)</b> <b>NNH=299 (170; 1277)</b> <b>p=0,0105</b>
związane z układem mięśniowo-szkieletowym/ urazy	4179	8 (0,2%)	4173	8 (0,2%)	1,00 (0,38; 2,66) p=0,9977	0,00 (0,00; 0,00) p=0,9977
neurologiczne	4179	4 (0,1%)	4173	11 (0,3%)	0,36 (0,12; 1,14) p=0,0825	0,00 (0,00; 0,00) p=0,0701
inne	4179	6 (0,1%)	4173	10 (0,2%)	0,60 (0,22; 1,65) p=0,3208	0,00 (0,00; 0,00) p=0,3155

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W populacji ogólnej (dzieci w wieku 6-59 m.ż.) pacjenci z grupy TLAIV vs TIV byli istotnie częściej hospitalizowani z przyczyn z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,75 (95% CI: 1,22; 6,16), NNH = 299 (95% CI: 170; 1277), p = 0,0105.

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

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

### 9.5.3.4 SAEs

Dane na temat częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w okresie do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki w próbie *Belshe 2007* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 128. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* – SAEs do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki.

Podgrupa	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
6-59 m.ż.	4179	136 (3,3%)	4173	128 (3,1%)	1,06 (0,84; 1,35) $p=0,6253$	0,00 (-0,01; 0,01) $p=0,6252$
6-11 m.ż.	684	44 (6,4%)	683	23 (3,4%)	<b>1,91 (1,17; 3,13)</b> $p=0,0101$	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b> NNH=33 (19; 128) $p=0,0085$
12-59 m.ż.	3495	92 (2,6%)	3490	255 (7,3%)	<b>0,36 (0,29; 0,46)</b> $p<0,0001$	<b>-0,05 (-0,06; -0,04)</b> NNT=22 (18; 28) $p<0,0001$
SAEs związane ze szczepieniem	1000*	2 (0,2%)	1000*	4 (0,4%)	0,50 (0,09; 2,72) $p = 0,4229$	0,00 (-0,01; 0,00) $p = 0,4134$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 na podstawie danych z publikacji *Belshe 2008*.

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w obu grupach w populacji ogólnej (6-59 m.ż.) była zbliżona – odpowiednio 3,3% vs 3,1% w grupach TLAIV vs TIV. W ocenie niezależnego badacza zaślepionego na przydzielone leczenie sześć przypadków SAEs w grupie TLAIV (zapalenie oskrzelików u dwojga dzieci, zaostrzenie astmy, świszczący oddech, ostre zapalenie żołądka i jelit oraz reaktywne choroby dróg oddechowych) i pięć przypadków w grupie IV (zapalenie płuc, świszczący oddech, drgawki

gorączkowe, drgawki gorączkowe i zapalenie płuc, i wirusowe zapalenie żołądka i jelit) uznane zostało za potencjalnie związane z badaną szczepionką.

Z kolei w publikacji *Belshe 2008* podano, że przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 3,3% pacjentów z grupy TLAIV i 3,1% pacjentów z grupy TIV, różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne.

### 9.5.3.5 Zgony

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

### 9.5.3.6 Nowe rozpoznania chorób przewlekłych

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

## 9.5.4 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Hoft 2011*

W badaniu *Hoft 2011* ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w kontekście częstości występowania przypadków reaktywności po pierwszej oraz drugiej dawce szczepionki – rozpatrywano zdarzenia wzrostu temperatury powyżej 37,6 stopni Celsjusza (pomiar pachowy), przypadki wystąpienia nieżytu nosa (*rhinorrhea*) oraz bólu w miejscu iniekcji. Zdarzenia niepożądane monitorowano codziennie w dniach 0-13 po podaniu szczepionki. Z uwagi na sposób randomizacji pacjentów w badaniu (4 grupy różniące się rodzajem podawanej 1 oraz 2 dawki szczepionki), celem porównania szczepionki TLAIV i TIV zestawiono jedynie dane dla tych pacjentów, którzy otrzymali obie dawki szczepionki TLAIV, oraz pacjentów którzy otrzymali obie dawki szczepionki TIV.

Tabela 129. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Hoft 2011* – przypadki reaktywności.

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)*	N*	n (%)*		
<b>1 dawka</b>						
wzrost temperatury mierzonej pod pachą <sup>^</sup>	13	3 (23,1%)	14	1 (7,1%)	3,23 (0,38; 27,28) p = 0,2813	0,16 (-0,11; 0,43) p = 0,2400
nieżyt nosa ( <i>rhinorrhea</i> )	13	9 (69,2%)	14	10 (71,4%)	0,97 (0,59; 1,58) p = 0,9007	-0,02 (-0,37; 0,32) p = 0,9006



AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N*	n (%)*	N*	n (%)*		
ból w miejscu iniekcji	13	0 (0,0%)	14	1 (7,1%)	0,36 (0,02; 8,06) p = 0,5173	-0,07 (-0,25; 0,11) p = 0,4374
<b>2 dawka</b>						
wzrost temperatury mierz- nej pod pachą <sup>^</sup>	13	3 (23,1%)	14	0 (0,0%)	7,50 (0,42; 132,58) p = 0,1692	0,23 (-0,01; 0,48) p = 0,0641
nieżyt nosa ( <i>rhinorrhea</i> )	13	9 (69,2%)	14	7 (50,0%)	1,38 (0,73; 2,62) p = 0,3167	0,19 (-0,17; 0,55) p = 0,2987
ból w miejscu iniekcji	13	0 (0,0%)	14	4 (28,6%)	0,12 (0,01; 2,02) p = 0,1404	<b>-0,29 (-0,54;-0,03)</b> <b>p = 0,0259</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> zdefiniowano jako wzrost temperatury > 37,6 stopni Celsjusza (> 99,6 Farenheita).

Ogólnie, zarówno po pierwszej, jak i po drugiej dawce szczepionek nie zaobserwowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia wzrostu temperatury, nieżyty nosa czy bólu w miejscu iniekcji. Liczbowo obserwowano zdarzenia niepożądane u takiej samej (TLAIV) lub większej liczby (TIV) osób po pierwszej dawce szczepionki, a najczęściej występującym zdarzeniem był nieżyt nosa: 69,2% vs 71,4% po pierwszej dawce, oraz 69,2% vs 50,0% po drugiej dawce (TLAIV vs TIV). Z uwagi na sposób podania, nie odnotowano przypadków bólu iniekcji po podaniu szczepionki TLAIV, natomiast odsetki pacjentów doświadczających bólu po podaniu szczepionki TIV wynosiły 7,1% po pierwszej dawce, oraz 28,6% po drugiej dawce.

### 9.5.5 Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ilyushina 2015*

W publikacji *Ilyushina 2015* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania reakcji reakto-genności. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 130. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ilyushina 2015* – przypadki reakto-genności.

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
<b>1 dawka</b>						
gorączka	13	0 (0,0%)	18	2 (11,1%)	0,27 (0,01; 5,22) p=0,3874	-0,11 (-0,29; 0,07) p=0,2274
infekcje górnych dróg odde- chowych	13	5 (38,5%)	18	0 (0,0%)	14,93 (0,90; 248,35) p=0,0595	<b>0,38 (0,12; 0,65)</b> <b>p=0,0046</b>
infekcje dolnych dróg odde- chowych	13	0 (0,0%)	18	0 (0,0%)	1,36 (0,03; 64,33) p=0,8767	0,00 (-0,12; 0,12) p=1,0000
reakcje miejscowe	13	5 (38,5%)	18	12 (66,7%)	0,58 (0,27; 1,24) p=0,1567	-0,28 (-0,62; 0,06) p=0,1066
<b>2 dawka</b>						

AEs	TLAIV		TIV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
gorączka	11	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0,33 (0,01; 14,22) p=0,5661	0,00 (-0,34; 0,34) p=1,0000
infekcje górnych dróg oddechowych	11	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0,33 (0,01; 14,22) p=0,5661	0,00 (-0,34; 0,34) p=1,0000
infekcje dolnych dróg oddechowych	11	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0,33 (0,01; 14,22) p=0,5661	0,00 (-0,34; 0,34) p=1,0000
reakcje miejscowe	11	1 (9,1%)	3	1 (33,3%)	0,27 (0,02; 3,19) p=0,3006	-0,24 (-0,80; 0,32) p=0,3960

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno po podaniu pierwszej, jak i obu dawek szczepionek nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania ocenianych przypadków reaktogenności. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym po podaniu pierwszej dawki były infekcje górnych dróg oddechowych, 38,5% vs 0,0% (TLAIV vs TIV), oraz reakcje miejscowe po podaniu drugiej dawki (9,1% vs 33,3%) Jak podali autorzy publikacji, obie szczepionki były dobrze tolerowane przez pacjentów.

## 10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

### Zestawienie profilu bezpieczeństwa

---

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania trójwalentnej szczepionki Fluenz odnoszą się również do podawania szczepionki Fluenz Tetra, ponieważ szczepionka Fluenz Tetra (szczepionka przeciw grypie — żywa atenuowana, do nosa) ma identyczny skład jak szczepionka Fluenz. Jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz Tetra opierają się na danych uzyskanych w badaniach klinicznych dotyczących produktu Fluenz Tetra przeprowadzonych u 2 231 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, w badaniach klinicznych dotyczących produktu Fluenz przeprowadzonych u ponad 29 000 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat oraz w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz przeprowadzonych po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu u ponad 84 000 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat. Dodatkowe doświadczenie zebrano podczas stosowania szczepionki Fluenz po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz Tetra był porównywalny z profilem bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz. Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach klinicznych było przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa.

### Zestawienie działań niepożądanych

---

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

Tabela 131. Częstość występowania AEs po podaniu szczepionki czterowalentnej na podstawie ChPL *Fluenz Tetra 2020*.

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

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

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania szczepionki Fluenz Tetra, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

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

Na portalu *European Medicines Agency* EMA odnaleziono ogólne informacje o bezpieczeństwie szczepienia preparatem Fluenz Tetra, które zostały podsumowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tego produktu. Ogółem, najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane obserwowane po podaniu preparatu Fluenz Tetra (występujące u więcej niż 1/10 szczepionych) to zmniejszenie apetytu, ból głowy, zatka nos lub wycieki z nosa, oraz złe samopoczucie. Dodatkowo, zamieszczono ostrzeżenie, że szczepionka nie może być podawana osobom z uczuleniem na którykolwiek ze składników preparatu, a także u osób z uczuleniem na gentamycynę, jaja kurze lub produkty z jaj kurzych. Nie odnaleziono dodatkowych sygnałów bezpieczeństwa w ramach raportów komisji PRAC (EMA 2021).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 2195 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem preparatu Fluenz Tetra (dane do 20 marca 2021 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii) należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1147; 52,3%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 960; 43,7%), zaburzenia układu nerwowego (n = 679; 30,9%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 592; 27,0%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 392; 17,9%) (*EudraVigilance* 2021).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych ogólnie dla szczepionek, więc nie uzyskano danych odnośnie bezpieczeństwa produktu Fluenz Tetra (*VigiAccess 2021*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) poszukiwano zdarzeń niepożądanych dla preparatu Fluenz Tetra i odnotowano łącznie 5 przypadki zdarzeń niepożądanych, wszystkie te przypadki były ciężkich (*serious*), nie stwierdzono jednak przypadków zgonów (stan na dzień 31 grudnia 2020). Do trzech najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu preparatu Fluenz Tetra, należały: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 4; 80,0%), zaburzenia układu immunologicznego (n = 4; 80,0%), oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 1; 20,0%) (*FDA 2021a*).

Przedstawioną powyżej ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono 23 marca 2021 roku.

## 12 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt Fluenz Tetra, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(fluenz tetra) OR (Flumist Quadrivalent) OR QLAIV OR (Quadrivalent Live Intranasal Influenza Vaccine)”.

Wyszukiwanie przeprowadzono 22.03.2021 r. i otrzymano 45 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 10 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*). Ponadto, podczas wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* uwzględniono filtr odnoszący się tylko do populacji dzieci (0 – 17 lat), a w bazie *clinicaltrialsregister.eu* filtr „under 18” oraz „trials without results”. Włączano badania, w których oceniano żywą szczepionkę (LAIV) albo podano informację, że szczepionka była podawana donosowo. Badania, w których oceniano czterowalentną szczepionkę przeciw grypie bez żadnych dodatkowych informacji nie były włączane.

Ostatecznie uwzględniono 7 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria.

Tabela 132. Badania w toku oceniające preparat Fluenz Tetra.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/ planowana rekrutacja
FluSHED-2 NCT03735147 EudraCT: 2018-002470-42	Assessment of Viral Shedding Week Following Administration of Live Attenuated Influenza Vaccine in Children: FluSHED-2 Study	<b>Metodyka:</b> prospektywne badanie jednoramienne bez zaślepienia ( <i>open-label</i> ), jednośrodkowe (UK) <b>Cel:</b> ocena wydzielania wirusa ( <i>viral shedding</i> ) u dzieci w wieku 6-16 lat po szczepieniu czterowalentną, żywą szczepionką atenuowaną (QLAIV) Fluenz Tetra®	<b>Rozpoczęcie:</b> 23 październik 2018 r. <b>Zakończenie:</b> 1 kwietnia 2019 r. <b>Liczba uczestników:</b> 12 <b>Sponsor:</b> Imperial College London <b>Status:</b> badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT03453801	The Role of CD4+ Memory Phenotype, Memory, and Effector T Cells in Vaccination and Infection (SLVP030)	<b>Metodyka:</b> prospektywne badanie kliniczne I fazy, bez randomizacji i zaślepienia ( <i>open-label</i> ) przeprowadzone w układzie równoległym, jednośrodkowe (California, USA) <b>Cel:</b> ocena odpowiedzi immunologicznej u dzieci w wieku 6 mies. do 10 lat na szczepienie preparatem FluMist® (QLAIV) vs Fluzone® (QIV) – ocena miana	<b>Rozpoczęcie:</b> 30 wrzesień 2014 r. <b>Zakończenie:</b> 14 styczeń 2019 r. <b>Liczba uczestników:</b> 80 <b>Sponsor:</b> Stanford University <b>Status:</b> badanie zakończone, nie opublikowano wyników.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/ planowana rekrutacja
		hamowania hemaglutynacji (HA), z ang. <i>hemagglutination inhibition</i> ), ocena bezpieczeństwa	
NCT03088904	Genetic and Environmental Factors in the Response to Influenza Vaccination	<b>Metodyka:</b> jednoośrodkowe (USA), prospektywne badanie z randomizacją, I fazy bez zaślepienia ( <i>open-label</i> ), przeprowadzone w układzie równoległym <b>Cel:</b> ocena odpowiedzi immunologicznej u zdrowych bliźniąt jednojajowych i dwujajowych w wieku 12-49 lat szczepionych preparatami FluMist® Quadrivalent i Fluzone® Quadrivalent, celem oceny wpływu denetyki i środowiska na odpowiedź na szczepienie przeciw grypie	<b>Rozpoczęcie:</b> 3 październik 2014 r. <b>Zakończenie:</b> grudzień 2018 r. <b>Liczba uczestników:</b> 109 <b>Sponsor:</b> Stanford University <b>Status:</b> badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT04222595	FluPRINT Study OVG 2018/04: Characterisation of the Immune & Transcriptional Responses to Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) in Healthy 4-6-year-old Children	<b>Metodyka:</b> jednoośrodkowe (UK), badanie bez randomizacji i zaślepienia ( <i>open-label</i> ) w układzie równoległym <b>Cel:</b> ocena odpowiedzi immunologicznej u zdrowych dzieci w wieku 4-6 lat (48-72 mies.) na szczepienie produktem Fluenz Tetra®	<b>Rozpoczęcie:</b> 16 październik 2019 r. <b>Zakończenie:</b> 1 stycznia 2020. <b>Liczba uczestników:</b> 40 <b>Sponsor:</b> University of Oxford <b>Status:</b> badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT03898986	The Effects of Attenuated Versus Inactivated Flu Vaccine in Twin Sets	<b>Metodyka:</b> jednoośrodkowe (USA), badanie IV fazy z randomizacją i bez zaślepienia ( <i>open-label</i> ) w układzie równoległym <b>Cel:</b> ocena odpowiedzi immunologicznej u zdrowych bliźniąt jednojajowych i dwujajowych w wieku 2-20 lat po szczepieniu żywą atenuowaną czterowalentną szczepionką (QLAIV) FluMist® w porównaniu do czterowalentnej szczepionki inaktywowanej (QIV) Fluzone®	<b>Rozpoczęcie:</b> 8 październik 2019 r. <b>Zakończenie:</b> grudzień 2024. <b>Liczba uczestników:</b> 40 <b>Sponsor:</b> University of Oxford <b>Status:</b> badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT03445468	Phase III Study to Evaluate Immunogenicity and Safety of 'Il-Yang Quadrivalent Seasonal Influenza Vaccine' in Healthy Korean Children and Adolescents	<b>Metodyka:</b> jednoośrodkowe (Korea Płd.), badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem ( <i>double blind</i> ) w układzie równoległym <b>Cel:</b> ocena odpowiedzi immunologicznej i bezpieczeństwa u zdrowych dzieci w wieku 3-18 lat po szczepieniu czterowalentną sezonową szczepionką przeciw grypie w porównaniu do szczepionki przeciw grypie zawierającej jeden szczep z grupy B/Yamagata	<b>Rozpoczęcie:</b> 21 listopad 2017 r. <b>Zakończenie:</b> 30 sierpień 2018 r. <b>Liczba uczestników:</b> 379 <b>Sponsor:</b> Il-Yang Pharm. Co., Ltd. <b>Status:</b> badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT03884296	Response to Live Attenuated Influenza Vaccine in Tonsillar Tissues and Blood	<b>Metodyka:</b> jednoośrodkowe (USA), badanie IV fazy, jednoramienne, bez zaślepienia ( <i>open-label</i> ) <b>Cel:</b> ocena odpowiedzi immunologicznej i bezpieczeństwa donosowej żywej atenuowanej czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (QLAIV) (FluMist®) u zdrowych osób w wieku 2-49 lat	<b>Rozpoczęcie:</b> 15 kwiecień 2019 r. <b>Zakończenie:</b> grudzień 2024. <b>Liczba uczestników:</b> 50 <b>Sponsor:</b> Stanford University <b>Status:</b> badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów.



## 13 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 12 przeglądów systematycznych, w tym 9 z metaanalizą. Przeglądy z metaanalizą oceniały głównie skuteczność szczepienia oraz bezpieczeństwo, porównując LAIV z TIV lub placebo, lub podsumowując efektywność szczepienia LAIV (LAIV/TLAIV), nie oceniano w nich immunogenności szczepienia. Podobnie, przeglądy bez metaanaliz oceniały bezpieczeństwo oraz efektywność szczepienia, bez oceny immunogenności. Wyniki tych badań wskazują, że szczepionka przeciwko grypie LAIV (przeglądy oceniały ogólnie LAIV/TLAIV, bez wyróżnienia QLAIV) charakteryzuje się istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości zachorowania na potwierdzoną w badaniach laboratoryjnych gripą w porównaniu do placebo lub braku szczepienia; w niektórych przeglądach autorzy wykazywali również istotne różnice wobec szczepionki TLAIV w zakresie tego punktu końcowego. W ocenie bezpieczeństwa stwierdzano znamienne zmniejszenie częstości świstów oddechowych w porównaniu do szczepionek inaktywowanych oraz rzadsze występowanie zapalenia ucha środkowego i gorączki w porównaniu do braku szczepienia – w tym przypadku jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W analizie założono włączenie prób klinicznych z randomizacją, porównujących szczepionki QLAIV z TLAIV (czterowalentne żywe, atenuowane szczepionki donosowe z inaktywowanymi, trójwalentnymi szczepionkami) w zakresie oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono natomiast badań RCT bezpośrednio porównujących QLAIV z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV), a zidentyfikowana publikacja przedstawiająca porównanie QLAIV vs placebo/brakiem szczepienia posiada liczne ograniczenia, np. była przeprowadzona tylko w populacji dzieci z Japonii. Natomiast dane kliniczne uzyskane dla szczepionki TLAIV (trójwalentna żywa atenuowana – Fluenz) można odnieść do szczepionki QLAIV (Fluenz Tetra), ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa (różnią się obecnością lub brakiem jednego szczepu typu B) (*ChPL Fluenz Tetra 2020*). W związku z czym włączono do oceny badania RCT przedstawiające porównanie TLAIV ze szczepionką inaktywowaną trójwalentną (TIV) oraz z placebo/brakiem szczepienia. Dostępne były także duże badania bez randomizacji prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej prezentujące ocenę bezpieczeństwa szczepionki lub ocenę efektywności szczepionki (VE).

Odnaleziono łącznie 16 badań klinicznych z randomizacją, które uwzględniono następnie w analizie: 2 badania porównujące szczepionkę QLAIV ze szczepionkami TLAIV (*Block 2012* i *Mallory 2020*), 1 próbę porównującą 2 rodzaje QLAIV z PBO (*Mallory 2018-1/2*), 9 badań porównujących szczepionki TLAIV

z placebo, 4 badania porównujące szczepionki TLAIV ze szczepionkami TIV. Włączono również 9 publikacji prezentujących dodatkowe dane do tych badań.

Zidentyfikowano także 36 publikacji, które prezentowały w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w ramach prób bez randomizacji ocenę bezpieczeństwa stosowania szczepionek QLAIV w poszczególnych sezonach grypy oraz jej efektywność w kontekście zapobiegania zachorowaniu na grype.

## QLAIV vs TLAIV – badania z randomizacją

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania z podwójnym zaślepieniem: *Block 2012* i *Mallory 2020*. Pierwsza próba porównywała donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z dotychczas stosowaną, trójwalentną formulacją (TLAIV, 2 rodzaje: szczep wirusa B Yamagata lub B Victoria) u dzieci w wieku 2-17 lat. Natomiast w próbie *Mallory 2020* dzieci w wieku od 24 do < 48 miesięcy zostały poddane randomizacji do dwóch rodzajów donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki czterowalentnej przeciw grypie (nowa szczepionka z sezonu 2017-2018 [QLAIV<sub>2017-2018</sub>] i wcześniejsza formulacja z sezonu 2015-2016 [QLAIV<sub>2015-2016</sub>], która charakteryzowała się zmniejszoną efektywnością). W badaniu *Block 2012* randomizacji poddano 2312 osób, z czego do grupy QLAIV przypisano 1385 osób, a do grup TLAIV łącznie 927 osób. Mniej liczna była próba *Mallory 2020*, w której randomizacji poddano 200 osób, z czego do grup QLAIV przypisano łącznie 133 pacjentów, a do grupy TLAIV 67 osób.

### Skuteczność kliniczna

#### Ocena średniego miana przeciwciał

Głównym punktem końcowym w badaniu *Block 2012* była ocena stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TLAIV do średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu QLAIV. Wykazano główny cel badania – nie mniejszą skuteczność szczepionek QLAIV w stosunku do TLAIV, gdyż w każdym porównaniu górna granica 95% przedziału ufności była niższa niż 1,5, co było warunkiem nie mniejszej skuteczności. Wartości GMTR dla porównania TLAIV vs QLAIV wyniosły 1,07 (95% CI: 0,98; 1,16) dla antygenu H1N1, 1,04 (95% CI: 0,94; 1,14) dla antygenu H3N2, 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37) dla antygenu B Yamagata, oraz 1,05 (95% CI: 0,93; 1,18) dla antygenu B Victoria. Podobne wyniki odnotowano gdy rozpatrywano stosunek GMFR jako miarę efektywności szczepienia; również w tym przypadku żaden z przedziałów ufności nie przekroczył górnej granicy 1,5, a wyniki wyniosły odpowiednio

(H1N1, H3N2, B Yamagata, B Victoria) dla poszczególnych antygenów 1,07 (95% CI: 1,01; 1,13), 0,99 (95% CI: 0,94; 1,03), 1,13 (95% CI: 1,01; 1,27) oraz 0,99 (95% CI: 0,87; 1,09).

Wyniki w podgrupie osób wyjściowo seronegatywnych były zbliżone, choć jak zaznaczają autorzy, przedziały ufności dla tej podgrupy były szersze z uwagi na małą liczebność tej podgrupy, a badanie nie zostało zaprojektowane by wykazać zakładany efekt w tej podgrupie.

W porównaniu stosunku GMT po szczepieniu TLAIV oraz QLAIV, istotnie statystycznie wyniki odnotowano dla szczepu B Yamagata: 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37) wśród wszystkich pacjentów oraz 1,32 (95% CI: 1,11; 1,56) wśród pacjentów wyjściowo seronegatywnych. Wśród tych pacjentów, istotne wyniki odnotowano również dla szczepu A/H1N1: 1,16 (95% CI: 1,08; 1,24). Istotne wyniki dla szczepów A/H1N1 oraz B Yamagata odnotowano również w ocenie stosunku GMFR, zarówno dla wszystkich pacjentów, jak i osób wyjściowo seronegatywnych.

Z kolei w próbie *Mallory 2020* podano, że w przypadku szczepu A/H1N1 średnie geometryczne miano przeciwciał po otrzymaniu dwóch dawek szczepionki było największe u pacjentów, którzy otrzymali nową formułację szczepionki QLAIV<sub>2017-2018</sub> – 49,94 (95% CI: 35,30; 70,65), nieco niższe dla dzieci stosujących TLAIV – 34,09 (95% CI: 24,00; 48,42), a najniższe u pacjentów, którzy dostali wcześniejszą formułację QLAIV<sub>2015-2016</sub>, odpowiednio – 14,52 (95% CI: 10,30; 20,47).

### Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi

Wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu *Block 2012*, w porównaniu szczepionki QLAIV ze szczepionkami trójwalentnymi, obserwowano podobne odsetki serokonwersji w zakresie zgodnych szczepów wirusa. Wyniosły one 6-8% w przypadku antygeny H1N1, oraz 4% dla antygeny H3N2.

W przypadku antygenów typu B, obserwowano wysoką serokonwersję, porównywalną dla zgodnych z ocenianym antygenem szczepionek – odsetek serokonwersji wyniósł około 44% dla oceny antygeny B Yamagata, oraz około 39% w przypadku oceny antygeny B Victoria. Szczepionki trójwalentne nie dopasowane do analizowanego szczepu wirusa charakteryzowały się dużo niższą efektywnością – odsetek serokonwersji wobec szczepu B Victoria u pacjentów otrzymujących szczepionkę ze szczepem B Yamagata wyniósł 17,2%, natomiast serokonwersja względem szczepu B Yamagata po podaniu szczepionki ze szczepem B Victoria wyniosła zaledwie 14%.

W próbie *Mallory 2020* odsetek seroodpowiedzi po drugiej dawce względem szczepu A/H1N1 był najwyższy dla szczepionki QLAIV<sub>2017-2018</sub> (45,2%), niższy dla TLAIV (23,7%), a najniższy dla QLAIV<sub>2015-2016</sub>

(12,5%) – różnice między dwoma rodzajami QLAIV były istotne statystycznie. Podobne zależności obserwowano po 1 dawce szczepionki. Taki sam trend odnotowano dla obu rodzaju szczepionek QLAIV pod względem analizy antygeny B/Victoria (odpowiednio 35,9% vs 14,3% po 1 dawce i 40,3% vs 25,0% po obu dawkach). W przypadku szczepu A/H3N2 po 1 dawce szczepienia najwyższe wartości seroodpowiedzi odnotowano dla szczepionki QLAIV<sub>2015-2016</sub>, niższe dla TLAIV, a najniższe dla QLAIV<sub>2017-2018</sub>, odpowiednio 64,3% vs 51,7% vs 31,3%; podobnie było po obu dawkach: 66,1% vs 54,2% vs 40,3%. Po dwóch dawkach szczepionki odsetek seroodpowiedzi względem szczepu B/Yamagata był podobny między szczepionkami i mieścił się w zakresie 50,0-54,8%.

Wśród osób wyjściowo seronegatywnych uzyskane wyniki dla szczepu A/H1N1 i A/H3N2 po 2 dawkach otrzymanego szczepienia były analogiczne i prowadziły do tego samego wniosku, choć ogółem można stwierdzić, że odsetek serokonwersji u osób wyjściowo seronegatywnych był wyższy niż odsetek seroodpowiedzi obserwowany w całej ocenianej grupie.

#### Odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał $\geq 32$

Odsetki osób uzyskujących miano przeciwciał  $\geq 32$  były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne istotne różnice odnotowano dla miana przeciwciał przeciwko antygenowi B Yamagata – odsetek osób z mianem przynajmniej 32 był niższy wśród pacjentów szczepionych QLAIV w porównaniu do tych szczepionych TLAIV, 76% vs 82%, różnica -6% (95% CI: -9,2; -0,6).

### Bezpieczeństwo

W badaniu *Block 2012* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów otrzymujących szczepionki cztero- i trójwalentne – 21%. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obserwowano rzadko – do 28 dnia po pierwszej dawce szczepionki odnotowano tylko 3 takie zdarzenia, 2 w grupie QLAIV oraz 1 w grupie TLAIV. W dłuższym okresie (do 180 dni) odnotowano 6 (0,4%) SAEs w grupie QLAIV oraz 5 (0,5%) w grupie TLAIV. W obu przypadkach różnice nie były znamienne statystycznie.

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

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

Z kolei w badaniu *Mallory 2020* nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego TEAEs, TEAEs, które doprowadziłyby do zakończenia stosowania szczepionki oraz zgonu. Jak podali badacze, częstość AEs nie różniła się między poszczególnymi grupami badania *Mallory 2020*, co potwierdziły obliczenia autorów raportu dla TEAEs ogółem, TEAEs w  $\geq 3$  stopnia oraz TEAEs związanych ze szczepionką. Tylko u 1 chorego z grupy QLAIV/<sub>Slovenia</sub> odnotowano TEAEs w  $\geq 3$  stopniu i było to paciorkowcowe zapalenie gardła, które wystąpiło u dziecka płci męskiej 16 dni po drugiej dawce szczepienia i zostało uznane za niezwiązane ze szczepionką.

### QLAIV vs PBO – badania z randomizacją

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z placebo u dzieci i młodzieży w wieku 7-18 lat w Japonii: *Mallory 2018-1/2* (opisane w publikacji *Mallory 2018*). W analizowanej próbie do grup QLAIV i PBO przydzielono odpowiednio 868 i 433 Japończyków. Średnia wieku analizowanych pacjentów wyniosła 11,0 (SD: 3,0) lat w grupie, która otrzymała szczepionkę w odniesieniu do 10,8 (SD: 2,8) roku w grupie placebo. Sponsorem badania była firma AstraZeneca.

#### Skuteczność kliniczna

Grypę wywołaną przez szczepy dopasowane do szczepionki w oparciu o definicję mCDC-ILI odnotowano tylko u 1 (0,2%) pacjenta z grupy placebo (został on zakażony szczepem linii B/Yamagata). Na tej podstawie określono VE wynoszące 100% (95% CI: -1875,3%; 100,0%). Z kolei grypę spowodowaną przez

jakiegokolwiek szczep, bez względu na dopasowanie odnotowano u 19,9% pacjentów z grupy QLAIV i 27,4% osób z grupy PBO. Szacunkowa skuteczność szczepionki wyniosła więc 27,5% (95% CI: 7,4%; 43,0%). Należy zaznaczyć, że w ocenianym sezonie praktycznie wszystkie przypadki zostały wywołane zatem szczepami niedopasowanymi i można oczekiwać, że VE będzie znacznie wyższa, gdy szczepionka będzie stosowana w sezonie w którym zalecenia WHO odnośnie zalecanych szczepów pokryją się z tymi rzeczywistości krążącymi w populacji.

W ocenie w podziale na kategorie wiekowe VE względem jakiegokolwiek szczepu bez względu na dopasowanie wyniosła 22,9% (95% CI: -19,0%; 49,5%) dla osób w wieku 7-8 lat i 30,2% (95% CI: 5,6%; 48,1%) dla pacjentów w wieku 9-18 lat. Autorzy badania podali także, że większość szczepów krążących podczas okresu obserwacji były to szczepy H3N2, które były znacząco niedopasowane do szczepionkowego szczepu H3N2 – VE dla nich wyniosła 26,3% (95% CI: 5,4%; 42,4%).

## Bezpieczeństwo

Jakiegokolwiek oczekiwane reakcje stwierdzono u 41,7% osób w grupie QLAIV i 40,6% pacjentów w grupie placebo. Najczęściej odnotowywanym objawem był katar/niedrożność nosa, kaszel i ból gardła. W większości analizowanych reakcji poszczepiennych nie stwierdzono różnic między wyróżnionymi grupami, ale katar i niedrożność nosa stwierdzono u istotnie większego odsetka pacjentów zaszczepionych QLAIV (RR = 1,20 (95% CI: 1,00; 1,43), p = 0,0488, natomiast ból gardła występował u tych osób znamienne rzadziej, RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98).

W analizowanej próbie nie stwierdzono żadnego przypadku jakiegokolwiek ciężkiego TEAEs związanego z analizowanym produktem, jakiegokolwiek TEAEs prowadzącego do zakończenia udziału w badaniu oraz jakiegokolwiek TEAEs prowadzącego do zgonu. Jakiegokolwiek TEAEs stwierdzono u 24,3% osób z grupy QLAIV i 25,9% z grupy placebo. Przeważnie obserwowane TEAEs miały charakter łagodny, odpowiednio 21,4% i 22,9%. W przypadku żadnej z analizowanej w próbie kategorii zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami.

## Badania bez randomizacji oceniające bezpieczeństwo QLAIV

Łącznie odnaleziono 9 badań bez randomizacji oceniających bezpieczeństwo szczepionki QLAIV: *Baxter 2017*, *Caspard 2018*, *Cross 2020*, *Haber 2015*, *Mallory 2018-2/2*, *McNaughton 2016*, *SIVE II* (publikacja *Simpson 2020*), *Stockwell 2017* i *Stockwell 2017a*. Badanie miały różną metodykę, ale większość z nich

była prospektywnymi, obserwacyjnymi próbami kohortowymi z grupą kontrolną (tylko badania *Cross 2020* i *Haber 2015* miały charakter retrospektywny i jedynie w badaniach *Mallory 2018-2/2* i *McNaughton 2016* nie wyróżniono grupy kontrolnej). Cztery analizowane badania były prowadzone w USA, 3 w Anglii lub na terenie Wielkiej Brytanii, a jedno w Japonii. Uwzględnione badania różniły się pod względem liczebności – największe, próba *Baxter 2017*, obejmowała ogółem 62040 osób szczepionych QLAIV, które zestawiono z 57 185 osobami szczepionymi TIV oraz 61803 nieszczepionymi. Pozostałe badania były dużo mniejsze, obejmując od kilkudziesięciu do kilku tysięcy uczestników, tj. od 100 dzieci w badaniu *Mallory 2018-2/2* do ponad 11 tysięcy dzieci i nastolatków w próbie *Caspard 2018*.

## Bezpieczeństwo

Odnalezione badania bez randomizacji wskazywały na porównywalny profil bezpieczeństwa żywych, atenuowanych szczepionek oraz szczepionek inaktywowanych w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych (*Baxter 2017*), w tym gorączki według różnych definicji (*Stockwell 2017* i *Stockwell 2017a*). W ostatniej próbie podano, że 13,7% dzieci miało przynajmniej jeden przypadek świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej – częstość takich zdarzeń była mniejsza dla osób szczepionych QLAIV w porównaniu do QIV (7,1% vs 16,1%), jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $p = 0,061$ ).

W próbie *Cross 2020*, badacze podali, że względna częstość występowania AEs była porównywalna w analizie dla szczepionek donosowych oraz QIV i mieściła się w zależności od sezonu grypowego w zakresie odpowiednio 2,03-2,25 i 2,06-2,20 (sezony grypowe 2015-2018). Znacznie niższy RI odnotowano w ocenie tylko produktu firmy AstraZeneca – w analogicznych sezonach grypowych mieścił się on w zakresie 1,10-1,26. Dodatkowo zaznaczono, że zastosowanie szczepionek LAIV wiązało się ze zwiększoną częstością występowania gorączki, wysypki i objawów ze strony układu oddechowego i mniejszą w odniesieniu do zdarzeń związanych z układem mięśniowo-szkieletowym oraz następujących objawów: senności, zmęczenia, drażliwości, złego samopoczucia oraz bólu głowy.

W próbach *Baxter 2017* i *McNaughton 2016* najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: niedrożność nosa/ciekący nos, kaszel, katar oraz zakażenia dolnych dróg oddechowych czy świsty oddechowe. W badaniu *Mallory 2018-2/2* podano, że odnotowane zdarzenia w większości miały łagodny charakter – nie stwierdzono przypadków poważnych (*serious*) zdarzeń niepożądanych oraz zgónów z powodu AEs. Autorzy próby *SIVE II* wskazali, że stosowanie QLAIV u dzieci jest bezpieczne, bez stwierdzonych reakcji niepożądanych (*adverse reactions*). Liczba zdarzeń niepożądanych (*adverse*

events) była niska, a mniej niekorzystnych AEs odnotowano wśród dzieci zaszczepionych w porównaniu do dzieci niezaszczepionych.

Dodatkowo w badaniu *Baxter 2017* stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych w porównaniu ze szczepionkami IIV zarówno w podgrupie dzieci w wieku 5-8 lat, jak i 9-17 lat: HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,79) i HR = 0,57 (95% CI: 0,35; 0,93), a dla starszych analizowanych dzieci także w przypadku świstów oddechowych, HR = 0,51 (95% CI: 0,27; 0,96). Znamienne wyniki zaobserwowano też w przypadku ryzyka wystąpienia konieczności hospitalizacji, które było istotnie mniejsze w przypadku szczepionek QLAIV w podgrupie dzieci w wieku 5-8 lat w porównaniu do szczepionek IIV, jak i osób niezaszczepionych: HR = 0,12 (95% CI: 0,03; 0,54) i HR = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,63).

Z kolei w badaniu *Caspar 2018* w okresie 42 dni i 6 miesięcy po podaniu szczepionki nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku hospitalizacji u osób, którym podano QLAIV wobec grupy niezaszczepionej, ale w porównaniu do osób szczepionych szczepionką inaktywowaną wykazano znamienne mniejsze ryzyko hospitalizacji. W okresie 42 dni po dacie szczepienia ryzyko hospitalizacji ogółem w kohorcie QLAIV w porównaniu do kohorty IIV było o 58% mniejsze: RR = 0,42 (95% CI: 0,35; 0,51), a ryzyko hospitalizacji z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi było o 54% mniejsze: RR = 0,46 (95% CI: 0,35; 0,61). W dłuższym okresie obserwacji, po 6 miesiącach, różnice były mniejsze, jednak nadal silnie istotne statystycznie: RR = 0,53 (95% CI: 0,47; 0,59) dla hospitalizacji ogółem i RR = 0,59 (95% CI: 0,50; 0,70) dla hospitalizacji z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości hospitalizacji w obrębie kohorty QLAIV pomiędzy okresem zwiększonego ryzyka hospitalizacji (42 dni po podaniu szczepionki), a późniejszym okresem (dni 43-84).

Dane z publikacji *Haber 2015* wskazują, że w sezonie 2013-2014 do VAERS wpłynęło łącznie 928 zgłoszeń dotyczących AEs po zastosowaniu szczepionki QLAIV, z czego 599 dotyczyło dzieci w wieku 2-17 lat. Częstość występowania ciężkich (*serious*) AEs wśród dzieci 2-17 lat była porównywalna dla szczepionki QLAIV i TLAIV (5% vs 6%). Wśród ciężkich AEs (*serious*) nie prowadzących do zgonu po podaniu szczepionek w grupie wiekowej 2-17 lat najczęściej zgłaszano neurologiczne AEs – 12 przypadków (39%) dla QLAIV (w tym 2 przypadki zespołu Guillaina-Barrégo) i 21 przypadków (30%) dla TLAIV (w tym 7 przypadków zespołu Guillaina-Barrégo). Ogółem dla QLAIV zgłoszono 6 przypadków (19%) AEs związanych z układem oddechowym i 15 przypadków (21%) dla TLAIV. W przypadku innych AEs nie związanych z zakażeniem zgłoszono 6 przypadków (19%) dla QLAIV i 17 przypadków (24%) dla TLAIV.



## Badania bez randomizacji oceniające rzeczywistą efektywność QLAIV

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 28 publikacji opisujących efektywność szczepionek QLAIV w populacji dzieci. Najwięcej badań prowadzono w populacji USA oraz Wielkiej Brytanii. Odnaleziono jedno badanie, *Chung 2019*, prezentujące zbiorczą ocenę efektywności szczepionek QLAIV oraz IIV w USA w sezonach do 2013-2014 do 2015-2016 (opisywało 9 wcześniejszych prób) oraz dwie odrębne próby *King 2018* i *Ohmit 2016*, prezentujące efektywność szczepienia w USA w sezonie 2013-2014. Dane na temat Wielkiej Brytanii pochodzą z publikacji: *Boddington 2019* (Anglia), *Pebody 2015*, *Pebody 2016*, *Pebody 2017*, *Pebody 2017a* (Anglia), *Pebody 2019*, *Pebody 2020*, *Pebody 2020a* (Anglia) oraz dokument *PHE 2018* i publikacja *Simpson 2020* (próba *SIVE II* w Szkocji). Włączono też dwie próby Finlandii (*Nohynek 2016* i *Baum 2020*) oraz jedną z Kanady (*Buchan 2018*). Ponadto uwzględniono publikacje *Stuurman 2020*, *DRIVE2018/2019* i *DRIVE2019/2020*, prezentujące wyniki projektu DRIVE.

Odnalezione badania były dużymi próbami prowadzonymi w populacji dzieci (różnie zdefiniowanej), najczęściej prowadzonymi w ramach dużych sieci monitorujących sezonową efektywność szczepienia w tych krajach. Większość tych badań (z wyjątkiem kohortowych badań *Baum 2020*, *King 2018*, *Ohmit 2016* i *Pebody 2017a* oraz prób kohortowych z projektu *DRIVE*) stanowiły próby kliniczno-kontrolne, o metodyce tzw. *test-negative control* (TNCC), gdzie efektywność oceniano na podstawie zidentyfikowanych przypadków grypy i wstecznej analizie szczepienia wśród osób z potwierdzoną laboratoryjnie gripą lub bez potwierdzonej grypy. Trzy badania prezentowały informacje na temat skuteczności szczepionki w zapobieganiu grypie wymagającej hospitalizacji: *Boddington 2019*, *Pebody 2017a* i *Pebody 2020a*.

Efektywność szczepienia w poszczególnych sezonach wahała się znacznie, co wynikało z problemów ze szczepionką stosowaną w USA u dzieci, przez co wyniki analiz na podstawie badań z USA należy traktować z dużą ostrożnością – według odnalezionych informacji, opisywane problemy wynikały głównie ze słabej zdolności użytego szczepu wirusa (wariant A/H1N1 pdm09) do namnażania się w błonach śluzowych szczepionych osób. Poza USA efektywność szczepionek QLAIV oraz IIV była podobna, a w przypadku szczepów wirusa z linii B obserwowano większą efektywność szczepionek czterowalentnych.

Ponieważ wiadomo, że efektywność szczepienia w sezonach ocenianych w badaniu *Chung 2019* była obniżona (najprawdopodobniej w wyniku osłabienia aktywności wirusa użytego w szczepionce, skutkującego mniejszym niż zakładany namnażaniem się cząsteczek wirusa w błonach śluzowych szczepionych

osób), należy te wyniki traktować jedynie orientacyjnie, w szczególności mając na uwadze brak ich porównania na inne kraje. Ogółem, widać niższą efektywność szczepienia QLAIV w sezonach 2013-2014 oraz 2015-2016, a największe dysproporcje w efektywności obserwowano w badaniach prowadzonych w USA – 15% (95% CI: -1%; 28%) dla QLAIV oraz 63% (95% CI: 55%; 70%) dla IIV w sezonie 2013-2014 oraz 39% (95% CI: 16%; 56%) vs 60% (95% CI: 52%; 67%) w sezonie 2015-2016. W przypadku danych dla UK w tej samej grupie wiekowej w sezonie 2015-2016 efektywność QLAIV była większa niż na terenie USA i wyniosła 57,6% (95% CI: 25,1%; 76,0%), jednak nadal była niższa niż w przypadku IIV, 77,8% (95% CI: 7,3%; 94,7%). Dalsze analizy wykazały, że obserwowane różnice w efektywności wynikały głównie z niskiej efektywności wobec szczepu A/H1N1 pdm09.

Natomiast odwrotny trend w Wielkiej Brytanii odnotowano już dla sezonu 2016-2017, w którym obserwowano wyższą efektywność QLAIV w porównaniu do IIV, odpowiednio 65,8% (95% CI: 30,3%; 83,2%) vs 43,2% (95% CI: -183,5%; 88,6%). Podobne wnioskowanie dotyczy także próby *Buchan 2018* (gdzie efektywność szczepienia definiowano przez OR określający szansę pojawienia się grypy w grupie szczepionej do szansy pojawienia się grypy w grupie nieszczepionej) w populacji w wieku 2-17 lat, w której efektywność szczepienia wyniosła 75% (95% CI: 64%; 83%) w grupie QLAIV oraz 62% (95% CI: 45%; 72%) dla IIV. W Wielkiej Brytanii w dalszych sezonach grypowych VE dla QLAIV względem jakiegokolwiek grypy wynosiła 26,9% (95% CI: -32,6%; 59,7%) (2017-2018) i 48,6% (95% CI: -4,4%; 74,7%) (2018-2019). Co więcej w sezonie 2017-2018 odnotowano efektywność szczepionki względem grypy typu A/H1N1 pdm09 wynoszącą 90,3% (95% CI: 16,4%; 98,9%).

Dane w podgrupie młodszych dzieci w badaniu *Nohynek 2016*, prowadzonym w Finlandii wśród dzieci 24-35 miesięcy, efektywność szczepionek była podobna i wyniosła 50,7% (95% CI: 28,4%; 66,1%) dla szczepionek QLAIV oraz 61,2% (95% CI: 30,7%; 78,3%) dla szczepionek IIV. Zbliżone obserwacje poczyniono w innej analizie (*Baum 2020*) fińskich dzieci w wieku 2 lat (obejmująca szerszą definicję dwulatków niż w próbie *Nohynek 2016*). Wnioskowanie na temat skuteczności szczepionki QLAIV względem jakiegokolwiek wirusa grupy potwierdzają dane z badań kohortowych projektu DRIVE w ramach populacji dzieci w wieku od 6 mies. do 6 lat, w których VE w sezonie 2018-2019 wyniosła 35,5% (95% CI: 24,1%; 45,1%), a w następnym już 67,7% (95% CI: 58,3%; 75,0%). W przypadku analizy efektywności względem wirusa B, w większości przypadków obserwowano zbliżoną bądź wyższą efektywność szczepionek QLAIV wobec szczepionek IIV.

W trzech analizowanych badaniach (*Boddington 2019*, *Pebody 2017a* i *Pebody 2020a*) przedstawiono dane na temat skuteczności szczepienia QLAIV w zapobieganiu zachorowaniom na grypę wymagającym

hospitalizacji wśród dzieci i młodzieży na terenie Anglii. W badaniu TNCC *Boddington 2019* z sezonu 2015-2016 wykazano, że VE dotycząca hospitalizacji spowodowanej grypą ogółem wyniosła dla szczepionek QLAIV 41,9% (95% CI: 7,3%; 63,6%) i była wyższa niż dla szczepionek IIV (28,8% [95% CI: -31,1%; 61,3%]). Podobnie było dla oceny szczepu B ogółem, odpowiednio VE wyniosła 61,0% (95% CI: 11,3%; 82,8%) i -13,8% (95% CI: -160,0%; 50,2%). Porównywalną skuteczność QLAIV i IIV stwierdzono dla grypy typu A/H1N1 pdm09 (42,4% [95% CI: -7,8%; 69,2%] dla QLAIV vs 46,3% [95% CI: -40,9%; 79,5%]), natomiast dla grypy typu A ogółem większą skutecznością charakteryzował się ostatni rodzaj szczepionek, odpowiednio 27,9% (95% CI: -22,6%; 57,6%) vs 50,6% (95% CI: -15,4%; 78,8%). Dane te z sezonu 2015-2016 potwierdziła dla szczepionek QLAIV próba *Pebody 2017a*, w której skuteczność ogółem wyniosła 54,5% (95% CI: 31,5%; 68,4%), a względem szczepu A/H1N1 pdm09 i B ogółem odpowiednio 48,3% (95% CI: 16,9%; 67,8%) i 70,6% (95% CI: 33,2%; 87,1%). Odmienne spostrzeżenia dotyczące VE względem hospitalizacji spowodowanej grupą zaobserwowano w sezonie 2018-2019 – była ona mniejsza dla QLAIV vs IIV w ocenie grypy ogółem (odpowiednio 49,1% [95% CI: 25,9%; 65,0%] vs 64,4% [95% CI: 29,4%; 82,0%]) i większa dla QLAIV w analizie grypy typu A/H1N1pdm09 (odpowiednio 70,7% [95% CI: 41,8%; 85,3%] vs 44,4% [95% CI: -51,9%; 79,6%]).

Statystyczne porównanie obu typów szczepionek odnośnie do ilorazu szans pojawienia się grypy po szczepieniu QLAIV w porównaniu do szczepienia IIV przedstawiono w trzech badaniach (*Chung 2019*, *King 2018* i *Buchan 2018*). W pierwszym z tych badań na terenie USA wykazano istotnie większą szansę wystąpienia grypy ogółem oraz dla szczepów typu A (w tym dla szczepu A/H1N1 pdm09 OR = 2,66 [95% CI: 2,06; 3,44]) po zastosowaniu szczepionki QLAIV, natomiast w odniesieniu do grypy wywołanej szczepami B nie odnotowano istotnych różnic – należy jednak pamiętać o obniżonej efektywności szczepionek QLAIV w analizie przedstawionej w tej próbie. Podobne wyniki odnośnie do ilorazu szansy wystąpienia grypy typu A/H1N1 pdm09 po szczepieniu QLAIV do szansy wystąpienia takiego rodzaju grypy po szczepieniu IIV przedstawiono w amerykańskim badaniu *King 2018*, OR = 4,5 (95% CI: 1,1; 18,2). Z kolei w próbie kanadyjskiej odnotowano podobną efektywność obu szczepionek odnośnie jakiegokolwiek rodzaju grypy, OR = 0,76 (95% CI: 0,46; 1,27). Istotnie statystycznie wyniki odnotowano w przypadku poszczególnych szczepów wirusa – szczepionka QLAIV była istotnie bardziej efektywna w zapobieganiu grypie wywołanej przez wirusy ze szczepów B: OR = 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76).

## Badania z randomizacją – TLAIV vs PBO

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

W pięciu włączonych badaniach analizę przeprowadzono podczas jednego sezonu grypowego (*Bergen 2004, Breiman 2009, Forrest 2008, Vesikari 2006a i Zangwill 2001*). Z kolei w czterech pozostałych podczas dwóch następujących po sobie sezonach, z tym, że w próbie *Tam 2007* pacjenci, by otrzymać szczepionkę podczas 2 sezonu byli poddawani ponownej randomizacji (re-randomizacja) – natomiast w badaniach *Belshe 1998, Bracco 2009 i Vesikari 2006* otrzymali szczepienie lub placebo, zgodnie z przypisaniem ich do grup w sezonie pierwszym (w próbie *Bracco 2009* na skutek błędu oznaczenia szczepionek i placebo część pacjentów otrzymała interwencje inną niż przypisana podczas randomizacji).

Wszystkie badania były próbami wieloośrodkowymi. Pięć uwzględnionych prób charakteryzowało się bardzo dobrą lub dobrą jakością metodologiczną wg skali Jadad. Trzy (*Bergen 2004, Vesikari 2006a i Zangwill 2001*) oceniono jako umiarkowane, głównie z uwagi na brak lub szczątkowe informacje na temat szczegółów randomizacji i/lub zaślepienia, a także przepływu pacjentów. Za najgorszą pod względem metodologicznym uznano próbę *Forrest 2008*, która otrzymała 2 na 5 punktów w skali Jadad.

We wszystkich włączonych próbach odnaleziono dane na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionki. W ramach analizy skuteczności dla porównania TLAIV vs PBO w niniejszym raporcie ocena immunogenności nie została wzięta pod uwagę jako analizowany punkt końcowy. W związku z powyższym dla prób *Bergen 2004, Breiman 2009, Vesikari 2006a i Zangwill 2001* przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa. W ramach niniejszego raportu analiza bezpieczeństwa, z uwagi na rozbieżności pomiędzy włączonymi próbami była prowadzona oddzielnie dla każdego badania, a w metaanalizach uwzględniono dane dla punktów końcowych zbieżnych w badaniach oceniających TLAIV vs PBO, odpowiednio po podaniu pierwszej lub drugiej dawki szczepionki w sezonie pierwszym lub dla sezonu drugiego. Z uwagi na formę raportowania danych w publikacjach źródłowych dla żadnego z punktów końcowych ocenianych za pomocą metaanaliz nie było możliwe uwzględnienie danych z badań *Bergen 2004 i Zangwill 2001*.

## Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV względem PBO odnaleziono w badaniach *Belshe 1998*, *Bracco 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*.

### Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie

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

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

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

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

- **sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane:**
  - populacja PP: VE = 86% (95% CI: 80%; 90%), IS;

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

#### Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

- **ogółem, pierwszy epizod:** w 1 sezonie grypowym odnotowano istotne, zmniejszenie ryzyka wystąpienia AOM ogółem u dzieci szczepionych w porównaniu do pacjentów, którzy nie zostali zaszczepieni, VE = 20,9% (95% CI: 1,7%; 36,4%); w drugim sezonie grypowym wyniki nie były już znamienne statystycznie (*Bracco 2009*);
- **ogółem, wszystkie epizody:** biorąc pod uwagę pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy otrzymali dwie dawki w pierwszym sezonie, stwierdzono znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia AOM ogółem, VE = 14% (95% CI: 4%; 24%); w sezonie drugim różnice te nie były znamienne dla tego zestawu danych, VE = 7% (95% CI: -11%; 23%). Z kolei uwzględniając w metaanalizie dane dzieci, które otrzymały w badaniu *Bracco 2009* jedną dawkę szczepionki, zastosowanie szczepienia w sezonie drugim powodowało znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, VE = 17% (95% CI: 1%; 31%);
- **przebiegającego z gorączką, pierwszy epizod:** nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia pierwszych epizodów AOM przebiegających z gorączką między dziećmi szczepionymi, a nieszczepionymi zarówno w sezonie 1, jak i 2, odpowiednio VE = 18% (95% CI: -13%; 41%) i VE = 23% (95% CI: -7%; 45%). Uwzględnienie w metaanalizie dzieci, które otrzymały w badaniu *Bracco 2009* jedną dawkę szczepionki, wskazuje, że zastosowanie szczepienia w sezonie drugim powodowało znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, VE = 29% (95% CI: 4%; 48%);

- **przebiegającego z gorączką, wszystkie epizody:** uwzględniając z badania *Bracco 2009* pacjentów, którzy w 1 sezonie otrzymali dwie dawki szczepienia, stwierdzono istotne różnice w ryzyku wystąpienia wszystkich epizodów AOM przebiegających z gorączką zarówno w sezonie 1, VE = 23% (95% CI: 2%; 40%); w sezonie 2 wynik metaanalizy z grupą tych pacjentów nie był znamieny, VE = 17% (95% CI: -715%; 40%), natomiast biorąc pod uwagę w metaanalizie pacjentów otrzymujących w próbie *Bracco 2009* jedną dawkę szczepienia w sezonie 1, rezultaty były istotne na korzyść dzieci szczepionych w sezonie 2, VE = 30% (95% CI: 6%; 48%);
- **związanych z grypą, pierwszy epizod:** wykazano, że u dzieci zaszczepionych (bez względu na rodzaj danych z badania *Bracco 2009* – dwie lub jedna dawka w sezonie 1 dla analizy w 2 sezonie) zarówno w sezonie 1, jak i 2, ryzyko wystąpienia AOM związanego z grypą było znamienne mniejsze niż u dzieci niezaszczepionych, odpowiednio VE = 78% (95% CI: 60%; 88%), VE = 85% (95% CI: 23%; 97%) i VE = 94% (95% CI: 67%; 99%); również uwzględnienie w obliczeniach danych z badania *Belshe 1998* (RR obliczony przez autorów raportu z liczby pacjentów ze zdarzeniem) w obu sezonach (dla drugiego zarówno z pacjentami z dwoma dawkami, jak i jedną dawką w sezonie 1 z próby *Bracco 2009*), nie zmieniło powyższego wnioskowania, odpowiednio VE = 89% (95% CI: 59%; 97%), VE = 91% (95% CI: 71%; 97%) i VE = 94% (95% CI: 81%; 98%);
- **związanych z grypą, wszystkie epizody:** u dzieci zaszczepionych obserwowano znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w metaanalizach dla sezonu 1, jak i 2 z uwzględnieniem pacjentów z próby *Bracco 2009*, którzy otrzymali w sezonie 1 jedną dawkę, odpowiednio VE = 78% (95% CI: 63%; 87%) i VE = 95% (95% CI: 77%; 99%); biorąc pod uwagę dane dla pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy w 1 sezonie otrzymali dwie dawki szczepienia różnice między grupami nie były istotne w 2 sezonie – VE = 88% (95% CI: -49%; 99%).

### Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych

W próbie *Belshe 1998* wykazano, że zarówno w 2, jak i w 1 i 2 analizowanym sezonie grypowym łącznie szczepienie wpływało istotnie na zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych związanych z grypą, odpowiednio VE = 100% (95% CI: 77%; 100%) i VE = 95%, IS. Z kolei dane z badania *Bracco 2009* wskazują, że nie ma istotnych różnic w skuteczności szczepionki w obu analizowanych sezonach pod kątem zmniejszania ryzyka występowania LRD ogółem.



### Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych

W badaniu *Vesikari 2006* w 1 sezonie odnotowano, że u dzieci zaszczepionych mniejszy jest odsetek dni wolnych od pracy u rodziców oraz dni opuszczonej przez dzieci opieki dziennej, odpowiednio VE = 19,4% (95% CI: 10,6%; 27,3%) i 15,1% (95% CI: 8,9%; 20,9%). Ponowne szczepienie w kolejnym sezonie spowodowało zwiększenie tej skuteczności, odpowiednio VE = 47,5% (95% CI: 37,6%; 55,8%) i VE = 36,3% (95% CI: 30,2%; 41,9%). Ponadto w sezonie 2 odnotowano także istotnie zmniejszone ryzyko wystąpienia pozostałych analizowanych punktów końcowych – liczby opiekunów z dniem wolnym od pracy, liczby dzieci z  $\geq 1$  wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR, liczby dzieci z  $\geq 1$  receptą na antybiotyki, czasu trwania leczenia antybiotykowego [dni], liczby dzieci z  $\geq 1$  lekiem zażywającym z powodu chorób grypowych („flu” illness) – w zakresie około 24-48%. Dodatkowo autorzy publikacji *Ambrose 2014* wykazali, że u dzieci szczepionych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej zarówno w 1, jak i w sezonie 2 istotnie mniejszy był absenteizm w pracy i opiece dziennej (dla wszystkich  $p < 0,001$ ).

Z kolei dane próby *Belshe 1998* (publikacja *Belshe 2000a*) wskazują na istotną redukcję po szczepieniu w porównaniu do dzieci niezaszczepionych wizyt u specjalisty w 1 sezonie próby (redukcja wyniosła 13%,  $p = 0,04$ ), a w 2 sezonie opuszczania dni w szkole czy opiece dziennej (redukcja wyniosła 18%,  $p = 0,01$ ).

## Bezpieczeństwo

### Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
  - wykazano istotnie statystycznie zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia kataru w grupie TLAIV vs PBO, RR = 1,12 (95% CI: 1,06; 1,18), NNH = 14 (95% CI: 10; 27),  $p < 0,0001$  (metaanalizę wykonano z zastosowaniem modelu *random*,  $p = 0,0087$  na podstawie danych z prób *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a*);
  - podanie szczepionki TLAIV vs PBO wiązało się ze znamienym zwiększeniem ryzyka wystąpienia gorączki z temperaturą  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , o 16%, RR = 1,16 (95% CI: 1,07; 1,26), NNH = 33 (95% CI: 22; 72),  $p = 0,0004$  (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*,  $p = 0,2905$  na podstawie danych z prób *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*);
  - w grupie TLAIV w porównaniu do grupy PBO istotnie statystycznie częściej odnotowywano obniżenie apetytu, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,17), NNH = 44 (95% CI: 24; 299),  $p = 0,0236$



(metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu *fixed*,  $p = 0,1351$ , dane z prób *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007* i *Vesikari 2006*);

- kaszel występował istotnie rzadziej u pacjentów z grupy TLAIV vs PBO, RR = 0,92 (95% CI: 0,88; 0,96), NNT = 25 (95% CI: 7; 52),  $p = 0,0002$  (metaanaliza wykonana modelem *fixed*,  $p = 0,2064$ , dane z prób *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a*);
- pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki: w grupie TLAIV vs PBO istotnie częściej występował katar, RR = 1,05 (95% CI: 1,01; 1,09), NNH = 34 (95% CI: 20; 117),  $p = 0,0061$  (metaanaliza na podstawie danych z badań *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006*; model *fixed*,  $p = 0,7302$ );
- drugi sezon: odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 1998*

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

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
  - odnotowane istotne statystycznie różnice w ryzyku względnym wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV vs PBO, RR = 1,24 (95% CI: 1,11; 1,37), NNH = 10 (95% CI: 7; 18),  $p < 0,0001$ , wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa traktowanych jako łagodne AEs, RR = 1,50 (95% CI: 1,22; 1,84), NNH = 12 (95% CI: 8; 22),  $p < 0,0001$ , zmniejszenia aktywności, RR = 1,33 (95% CI: 1,02; 1,74), NNH = 26 (95% CI: 14; 238),  $p = 0,0283$ , gorączki oraz gorączki traktowanej jako łagodne AEs, które były wyższe w grupie TLAIV niż PBO, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,03; 1,79), NNH = 26 (95% CI: 14; 188),  $p = 0,0234$  i RR = 3,87 (95% CI: 1,95; 7,68), NNH = 21 (95% CI: 15; 34),  $p < 0,0001$  i bólu brzucha, RR = 9,45 (95% CI: 1,27; 70,38), NNH = 63 (95% CI: 41; 140),  $p = 0,0004$ ;
  - odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odsetku osób, które wymagały podania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,42 (95% CI: 1,14; 1,77), NNH = 15 (95% CI: 10; 35),  $p = 0,0008$  (według danych z publikacji *Belshe 2000a*: RR = 1,46 [95% CI: 1,16; 1,84], NNH = 15 [95% CI: 10; 34],  $p = 0,0005$ );

- pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: nie odnotowano istotnych różnic między grupami;
- drugi sezon: odnotowano zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia wycieku z nosa lub przekrwienia błony śluzowej nosa uznanych za łagodne AEs w grupie TLAIVs PBO, RR = 1,35 (95% CI: 1,03; 1,76), NNH = 21 (95% CI: 12; 126), p = 0,0193.

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bergen 2004*

Na podstawie obliczeń własnych nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami TLAIV vs PBO w analizowanych grupach wiekowych: dzieci w wieku 18-35 m.ż. dzieci w wieku 1-8 lat oraz ogólnie dzieci w wieku 1-17 lat.

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Breiman 2009*

Ocena bezpieczeństwa prowadzona była na podstawie danych gromadzonych przez 11 kolejnych dni po podaniu TLAIV lub PBO (pacjenci z obu grup otrzymywali ponadto doustną szczepionkę OPV).

- po podaniu 1. dawki:
  - zdarzenia niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów z grup TLAIV i PBO, 38,3% vs 36,0%. Większość obserwowanych AEs była łagodna lub umiarkowana w nasileniu. Spośród AEs związanych z układem oddechowym najczęściej występowały infekcje górnych dróg oddechowych oraz katar; różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W okresie po podaniu pierwszej z dawek szczepionki odnotowano, że częstość występowania zapalenia spojówek traktowanego jako zdarzenie niepożądane powiązane z leczeniem była zbliżona w grupie TLAIV oraz placebo (w obu przypadkach 0,1%);
  - odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami dla częstości występowania kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa, RR = 1,12 (95% CI: 1,04; 1,20), NNH = 14 (95% CI: 9; 37), p = 0,0017;
- po podaniu 2. dawki: nie odnotowano znamienych różnic między grupami TLAIV vs PBO dla analizowanych zdarzeń niepożądanych;
- przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów w grupie TLAIV (1,8%) oraz PBO (2,5%).

### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Bracco 2009*

W próbie *Bracco 2009* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianej szczepionki. W badaniu tym w pierwszym roku stosowano dwa rodzaje placebo: PBOs (w postaci soli fizjologicznej) lub PBOe (substancji pomocniczych szczepionki) – w niniejszym raporcie w analizach dane dla tych dwóch grup analizowano oddzielnie. Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono w publikacjach *Bracco 2009* i *Block 2011*.

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki: reakcje na szczepienie odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBOs, z wyjątkiem kaszlu, dla którego odnotowano znamienne różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia na korzyść TLAIV, RR = 0,86 (95% CI: 0,79; 0,94), NNT = 13 (95% CI: 8; 31), p = 0,0010;
- pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: obniżenie apetytu występowało znamienne częściej wśród pacjentów z grupy TLAIV vs PBOs, RR = 1,18 (95% CI: 1,02; 1,37), NNH = 27 (95% CI: 14; 276), p = 0,0303;
- pierwszy sezon ogółem:
  - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBO;
  - w ciągu pierwszego roku w trakcie pierwszych 11 dni po podaniu znamienne rzadziej w grupie TLAIV vs PBOe odnotowywano występowania nieżytu żołądka i jelit, RR = 0,22 (95% CI: 0,07; 0,65), NNT = 101 (95% CI: 51; 3358), p = 0,0434;
  - $\geq 1$  SAEs odnotowano u 5,0% pacjentów z grupy otrzymującej 2 dawki TLAIV, 3,8% z grupy otrzymującej 1 dawkę TLAIV oraz 4,1% pacjentów z grupy otrzymującej 1 dawkę PBOs lub dwie dawki PBOs oraz u 3,5% pacjentów z grupy otrzymującej 1 dawkę PBOe oraz 3,3% (w żadnym z analizowanych przypadków różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie);
- drugi sezon:
  - wszystkie przypadki reaktogenności oraz jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie TLAIV i PBO;
  - $\geq 1$  SAEs odnotowano u 1,6% pacjentów z grupy TLAIV oraz 2,4% pacjentów z grupy PBO;
- odnotowano trzy zgony; żaden ze zgonów nie został zaklasyfikowany jako związany z ocenianym lečeniem.

### Ocena bezpieczeństwa w badaniu Tam 2007

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
  - jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych) występowały znamienne częściej po podaniu TLAIV vs PBO, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,14), NNH = 16 (95% CI: 11; 31),  $p < 0,0001$ ;
  - istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla gorączki z temperaturą w wysokości 37,5°C, RR = 1,25 (95% CI: 1,08; 1,45), NNH = 23 (95% CI: 14; 66),  $p = 0,0028$ ; kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,19 (95% CI: 1,12; 1,27), NNH = 10 (95% CI: 8; 16),  $p < 0,0001$ ; zmniejszenia aktywności, RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,53), NNH = 38 (95% CI: 20; 262),  $p = 0,0224$ ; obniżenia apetytu, RR = 1,23 (95% CI: 1,07; 1,41), NNH = 23 (95% CI: 14; 65),  $p = 0,0027$  oraz konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,16 (95% CI: 1,00; 1,34), NNH = 35 (95% CI: 18; 1919),  $p = 0,0460$ ;
  - podanie szczepionki TLAIV vs PBO wiązało się ze znamionym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia kaszlu, RR = 0,88 (95% CI: 0,80; 0,97), NNT = 23 (95% CI: 13; 96),  $p = 0,0106$ ;
- pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie TLAIV vs PBO odnotowano dla: jakiegokolwiek zdarzeń klasyfikowanych jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych), RR = 1,07 (95% CI: 1,01; 1,14), NNH = 24 (95% CI: 13; 170),  $p = 0,0231$  oraz kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,18), NNH = 24 (95% CI: 13; 257),  $p = 0,0306$ ;
- pierwszy sezon ogółem: ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowywano rzadko w obu grupach, a różnice w częstości ich występowania nie były znamienne ( $p = 0,516$ ). Najczęściej odnotowywano skurcz oskrzeli, zapalenie oskrzeli i nieżyt nosa;
- drugi sezon:
  - w grupie TLAIV vs PBO znamienne częściej odnotowywano jakiegokolwiek zdarzenia klasyfikowane jako przypadki reaktogenności (z wyłączeniem konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych), RR = 1,05 (95% CI: 1,01; 1,10), NNH = 27 (95% CI: 14; 260),  $p = 0,0291$ , katar lub wydzielinę z nosa, RR = 1,12 (95% CI: 1,05; 1,19), NNH = 16 (95% CI: 10; 35),  $p = 0,0005$  oraz konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych, RR = 1,23 (95% CI: 1,04; 1,46), NNH = 30 (95% CI: 17; 168),  $p = 0,0175$ ;
  - odnotowano jedno ciężkie zdarzenie niepożądane – jedno z dzieci było hospitalizowane z powodu zapalenia płuc;

- odnotowano jeden przypadek przerwania leczenia związanego z zdarzeniami niepożądanymi – w pierwszym roku badania u 20-miesięcznej dziewczynki 2 dni po podaniu TLAIV rozwinęła się gorączka utrzymująca się przez 3 dni, która została uznana za możliwie związaną z badaną szczepionką;
- odnotowano dwa zgony, oba w pierwszym roku jego trwania (po przyjęciu drugiej dawki PBO i pierwszej dawki TLAIV); żaden ze zgonów nie został uznany za związany z przyjmowanym leczeniem.

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006*

Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę. W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawkowanie pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę TLAIV byli oceniani w ramach grupy TLAIV, natomiast w grupie PBO uwzględniano wyłącznie pacjentów otrzymujących PBO. Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006* przedstawiono w publikacjach *Vesikari 2006* oraz *Belshe 2008*.

- pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki:
  - w grupie TLAIV vs PBO odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia kataru lub wydzieliny z nosa, RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,15), NNH = 15 (95% CI: 10; 35), p = 0,0007;
  - u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano dreszcze, 0,0% vs 16,7%, p = 0,029;
- pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki: u dzieci < 24 m.ż. z grupy TLAIV vs PBO istotnie statystycznie częściej obserwowano katar lub wydzielinę z nosa, 81,3% vs 74,6%, p = 0,035;
- drugi sezon: częstość występowania przypadków reaktogenności w drugim roku badania *Vesikari 2006* nie różniła się znamiennej pomiędzy grupami TLAIV i PBO;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako możliwe, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane ze szczepieniem odnotowano u 9 pacjentów z grupy TLAIV oraz u 5 pacjentów z grupy PBO;
- odnotowano cztery przypadki przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi (2 w grupie TLAIV i 2 w grupie PBO).

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Vesikari 2006a*

Ocena bezpieczeństwa była prowadzona wśród wszystkich dzieci włączonych do badania, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki.

- w okresie 10 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakiegokolwiek reakcji na szczepienie. Najczęstszymi objawami występującymi w grupie TLAIV i PBO były katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  oraz kaszel. Gorączka z temperaturą  $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$  występowała rzadko, częściej w grupie PBO;
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych zdarzeń tego typu należały zapalenie ucha środkowego, kaszel, gorączka, katar oraz zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym;
- podczas badania wystąpiły trzy poważne zdarzenia niepożądane: u jednego z pacjentów otrzymujących PBO wystąpiło ostre zapalenie krtani, u jednego pacjenta z grupy TLAIV odmiedniczkowe zapalenie nerek, a u drugiego pacjenta z grupy TLAIV ostry nieżyt żołądka i jelit. Te trzy zdarzenia przez badaczy uznano za niezwiązane z podawaniem szczepionek. Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania SAEs nie były znamienne;
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości przerwania leczenia z powodu występujących zdarzeń niepożądanych.

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Zangwill 2001*

W publikacji *Zangwill 2001* przedstawiono ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci odsetków pacjentów z poszczególnym zdarzeniem. Autorzy nie podali jednak liczby pacjentów z poszczególnym zdarzeniem, a dla liczebności grup uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa jedynie zakres liczby pacjentów (94-100 pacjentów), co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy własnej. W związku z tym w niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie dane oryginalne z publikacji źródłowej.

- po podaniu 1. dawki: odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania kataru lub przekrwienia błony śluzowej nosa pomiędzy grupami TLAIV i PBO, 63-68% w grupach TLAIV vs 49% PBO ( $p < 0,05$  dla porównania wszystkich grup TLAIV vs PBO) oraz bólu głowy w grupach 1-3 TLAIV vs PBO, 6-11% vs 2%,  $p < 0,05$ ;
- po podaniu 2. dawki: odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania dreszczy w grupach 1-3 TLAIV vs PBO, 4-7% vs 0%,  $p < 0,05$ ;
- nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z podaniem szczepionki.

## TLAIV vs TIV – badania z randomizacją

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery badania oceniające porównanie donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki trójwalentnej przeciw grypie (TLAIV) z podawaną we wstrzyknięciu domięśniowym szczepionką trójwalentną inaktywowaną przeciw grypie (TIV): *Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007*, *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015*.

Próba *Belshe 2007* była próbą z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, natomiast w pozostałych badaniach nie wprowadzono zaślepienia. Próby te różniły się jakością ocenianą w skali Jadad (od 2 dla badań *Hoft 2011* i *Ilyushina 2015*, poprzez 3 dla próby *Ashkenazi 2006* do 5 dla badania *Belshe 2007*), jednak ryzyko wystąpienia błędu w tych próbach zostało ocenione na niskie (*Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007*) bądź średnie (*Hoft 2011*, *Ilyushina 2015*).

We wszystkich włączonych próbach odnaleziono dane na temat skuteczności lub bezpieczeństwa szczepionki. W ramach analizy skuteczności dla porównania TLAIV vs TIV w niniejszym raporcie ocena immunogenności nie została wzięta pod uwagę jako analizowany punkt końcowy. Na podstawie danych z badań porównujących TLAIV vs TIV przeprowadzono w ramach oceny bezpieczeństwa metaanalizę dla punktów końcowych wspólnych we wszystkich włączonych próbach. W badaniu *Belshe 2007* pacjenci otrzymywali jedną lub dwie dawki szczepionki (dzieci, które nie były wcześniej szczepione), natomiast w badaniach *Ashkenazi 2006*, *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015* u wszystkich pacjentów planowano podanie dwóch dawek szczepionki. Ponieważ dla badania *Belshe 2007* dane dotyczące bezpieczeństwa, które mogły zostać wykorzystane w metaanalizach pochodziły z publikacji *Belshe 2008*, gdzie informacje o zdarzeniach niepożądanych występujących po podaniu pierwszej dawki przedstawiano odrębnie dla pacjentów otrzymujących jedną lub dwie dawki szczepionki podjęto decyzję o uwzględnieniu w metaanalizie danych o AEs występujących po podaniu drugiej z dawek (określanych jako przypadki reakcji po podaniu szczepienia). Z uwagi na bardzo niską liczebność i niską jakość prób *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015* w porównaniu do pozostałych badań, nie uwzględniono ich w metaanalizie. Dodatkowo, opisano analizę bezpieczeństwa oddzielnie dla każdego badania.

### Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności szczepionki TLAIV względem TIV odnaleziono w badaniach *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

## Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie

### Wszystkie szczepy dopasowane

Zarówno w populacji PP, jak i ITT odnotowano istotnie większą skuteczność TLAIW wobec TIV pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie – dla obu populacji VE = 47% (95% CI: 30%; 60%), IS.

Rezultaty te potwierdziła również analiza wrażliwości z wykorzystaniem danych dotyczących podgrup wiekowych 24-35 miesięcy oraz 36-59 miesięcy z badania *Belshe 2007* oraz dla tego badania w podgrupie wiekowej 24-59 miesięcy (publikacja *Belshe 2008*), gdzie odpowiednio skuteczność TLAIW względem TIV wyniosła VE = 45% (95% CI: 19%; 63%), IS, VE = 58% (95% CI: 38%; 72%), IS i VE = 53% (95% CI: 34%; 66%), IS.

### Wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie

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

## Zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego

### Pierwszy epizod

Metaanaliza danych z obu badań (biorąc pod uwagę szczepy dopasowane), wykazała brak istotnych różnic między szczepieniem TLAIW a TIV w ocenie zmniejszania ryzyka występowania pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 24% (95% CI: -66%; 65%). Z kolei analiza bez względu na dopasowanie szczepów z badania *Belshe 2007* wskazuje na istotne, ponad 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu AOM związanego z grypą, VE = 50,6% (95% CI: 21,5%; 69,5%), p = 0,004.

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

### Wszystkie epizody



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

### Zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych

W przypadku oceny szczepów dopasowanych nie stwierdzono istotnych różnic między TLAIV a TIV. Z kolei biorąc pod uwagę szczepy bez względu na dopasowanie, szczepienie TLAIV w porównaniu do TIV wiązało się z ponad 45% zmniejszeniem ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych związanych z grypą, VE = 45,9% (95% CI: 4,4%; 70,2%) (na podstawie badania *Belshe 2007*).

### Dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych

Informacje z próby *Ashkenazi 2006* wskazują, że zaszczepienie dzieci TLAIV w porównaniu do szczepienia TIV powoduje istotną redukcję niezaplanowanych wizyt lekarskich i liczby dni opuszczonych w szkole, przedszkolu czy opiece dziennej, odpowiednio VE = 8,9% (95% CI: 1,5%; 15,8%) i VE = 16,2% (10,4%; 21,6%). Dodatkowo w publikacji *Ambrose 2014* odnaleziono dane wskazujące, że u dzieci szczepionych TLAIV w porównaniu do pacjentów z grupy TIV istotnie mniejszy był absenteizm w szkole lub opiece dziennej ( $p < 0,01$ ).

## Bezpieczeństwo

### Ocena bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz

- przypadki reakcji na szczepienie: po podaniu drugiej dawki szczepionki TLAIV vs TIV znamienne częściej odnotowywano występowanie kataru, RR = 1,14 (95% CI: 1,06; 1,22), NNH = 20 (95% CI: 13; 41),  $p = 0,0002$  (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*,  $p = 0,3866$ , I<sup>2</sup> = 0,0%); w przypadku żadnej z pozostałych analizowanych reakcji reaktogenności nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
- SAEs: nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV vs TIV w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 1,11 (95% CI: 0,91; 1,35),  $p = 0,2985$  (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*,  $p = 0,4899$ , I<sup>2</sup> = 0,0%).

### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006*

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w badaniu *Ashkenazi 2006* odnaleziono w publikacjach *Ashkenazi 2006* i *Block 2011*.

- po podaniu 1. dawki:
  - w ciągu 11 dni od szczepienia znamienne częściej występowały jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako reakcje na szczepienie, RR = 1,04 (95% CI: 1,00; 1,08), NNH = 29 (95% CI: 16; 309), p = 0,0306 oraz katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa, RR = 1,24 (95% CI: 1,16; 1,33), NNH = 8 (95% CI: 6; 11), p < 0,0001;
- po podaniu 2. dawki:
  - w ciągu 11 dni od szczepienia znamienne częściej w grupie TLAIV vs TIV odnotowywano katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa: RR = 1,17 (95% CI: 1,07; 1,28), NNH = 14 (95% CI: 9; 30), p = 0,0005 oraz obniżenie apetytu: RR = 1,21 (95% CI: 1,02; 1,43), NNH = 25 (95% CI: 13; 201), p = 0,0257;
- odnotowano 1 przypadek AE prowadzącego do przerwania leczenia w grupie TIV po podaniu pierwszej dawki szczepionki; w opinii badaczy niezwiązane z przyjętą szczepionką;
- nie odnotowano różnic w częstości występowania pierwszego przypadku świszczącego oddechu zaklasyfikowanego jako przypadek reaktogenności, jak również w prawdopodobieństwie wystąpienia zapalenia oskrzeli, skurczu oskrzeli, kaszlu, duszności, zapalenia płuc, zapalenia oskrzelików lub zakażenia dolnych dróg oddechowych zaklasyfikowanych jako AEs po każdej z dawek szczepionki;
- odnotowano 104 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych u 64 (5,8%) pacjentów z grupy TLAIV oraz 76 przypadków u 51 (4,7%) pacjentów z grupy TIV; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne;
- u dwóch (0,2%) osób z grupy TLAIV i 4 (0,4%) osób z grupy TIV odnotowano SAEs (różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie), które w ocenie badaczy były co najmniej prawdopodobnie związane z podaną szczepionką.

#### Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007*

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w badaniu *Belshe 2007* odnaleziono w publikacjach *Belshe 2007*, *Belshe 2008* i *Block 2011*.

- gorączkę zdefiniowaną jako temperaturę  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  w 2 dniu po podaniu szczepionki odnotowano znamienne częściej u pacjentów otrzymujących TLAIV vs TIV, 5,4% vs 2,0%, p < 0,001;

- w ciągu 10 dni od szczepienia wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV, którzy otrzymywali wyłącznie jedną dawkę szczepionki oraz wśród pacjentów, którzy otrzymywali dwie dawki szczepionki, istotnie częściej odnotowywano katar lub zatknięty nos, odpowiednio RR = 1,25 (95% CI: 1,12; 1,40), NNH = 10 (95% CI: 7; 18), p < 0,0001 i RR = 1,20 (95% CI: 1,11; 1,30), NNH = 13 (95% CI: 9; 23), p < 0,0001 (*Belshe 2008*);
- w ciągu 10 dni od szczepienia wśród pacjentów z grupy TLAIV vs TIV, którzy otrzymywali dwie dawki szczepionki, istotnie statystycznie rzadziej występował kaszel, RR = 0,88 (95% CI: 0,78; 0,98), NNH = 28 (95% CI: 15; 231), p = 0,0261 (*Belshe 2008*);
- w ciągu 10 dni od szczepienia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TLAIV i TIV (*Belshe 2008*);
- ostre zapalenie ucha środkowego traktowane jako AEs (zdarzenie to oceniano w okresie 28 od podania szczepionki) w pierwszym roku, dotyczyło 14,8% vs 14,4% pacjentów po podaniu pierwszej z dawek (p = 0,772) oraz 7,1% vs 8,6% pacjentów po podaniu drugiej z dawek (p = 0,028, różnice istotne statystycznie), odpowiednio w grupach TLAIV vs TIV (*Block 2011*);
- w ocenie autorów publikacji *Belshe 2007* nie było istotnych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, z wyjątkiem dzieci wcześniej nieszczepionych po podaniu pierwszej dawki szczepienia, dla których odnotowane różnice były znamienne;
- przypadki klinicznie istotnego świszczącego oddechu odnotowano u odpowiednio 5,9% vs 3,8% pacjentów z grupy TLAIV vs TIV w wieku 6-23 miesięcy (różnice istotne statystycznie, p = 0,002) oraz u 2,1% vs 2,5% pacjentów w wieku 24-59 miesięcy (brak znamienych różnic pomiędzy grupami, p = 0,38) (*Belshe 2008*);
- na podstawie obliczeń własnych wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, po podaniu pierwszej dawki szczepionki w podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych w wieku:
  - 6–59 m.ż.: RR = 1,53 (95% CI: 1,07; 2,20), NNH = 127 (95% CI: 69; 771), p = 0,0191,
  - < 24 m.ż.: RR = 4,51 (95% CI: 3,13; 6,50), NNH = 15 (95% CI: 12; 19), p < 0,0001,
  - ≥ 24 m.ż.: RR = 8,49 (95% CI: 4,90; 14,71), NNH = 15 (95% CI: 12; 19), p < 0,0001,oraz wcześniej szczepionych w wieku:
  - < 24 m.ż.: RR = 5,71 (95% CI: 1,69; 19,25), NNH = 20 (95% CI: 12; 49), p = 0,0012,
  - ≥ 24 m.ż.: RR = 8,14 (95% CI: 4,72; 14,05), NNH = 7 (95% CI: 6; 9), p < 0,0001,

a także dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej szczepionych: RR = 9,93 (95% CI: 4,88; 20,19), NNH = 2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,0001$  oraz nieszczepionych: RR = 8,69 (95% CI: 4,98; 15,13), NNH = 2 (95% CI: 2; 3),  $p < 0,0001$  i dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej nieszczepionych: RR = 4,49 (95% CI: 3,14; 6,42), NNH = 25 (95% CI: 21; 32),  $p < 0,0001$  oraz dla drugiej dawki szczepionki we wszystkich wyróżnionych podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych:

- w wieku 6–59 m.ż.: RR = 4,12 (95% CI: 3,17; 5,35), NNH = 15 (95% CI: 13; 18),  $p < 0,0001$ ,
  - w wieku 6–59 m.ż. ze świszczącym oddechem w wywiadzie: RR = 7,05 (95% CI: 4,26; 11,67), NNH = 2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,0001$ ,
  - w wieku 6–59 m.ż. bez świszczącego oddechu w wywiadzie: RR = 5,07 (95% CI: 3,79; 6,78), NNH = 14 (95% CI: 12; 16),  $p < 0,0001$ ,
  - w wieku  $< 24$  m.ż.: RR = 6,66 (95% CI: 4,79; 9,26), NNH = 8 (95% CI: 7; 9),  $p < 0,0001$ ,
  - w wieku  $\geq 24$  m.ż.: RR = 7,80 (95% CI: 5,29; 11,48), NNH = 8 (95% CI: 7; 9),  $p < 0,0001$ .
- w okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu, zarówno w populacji ogólnej jak i w poszczególnych podgrupach wyróżnionych z uwagi na wiek;
  - w okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki w grupie dzieci w wieku 6-11 miesięcy życia wykazano, że częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny była wyższa wśród dzieci z grupy TLAIV vs TIV, 6,1% vs. 2,6%, RR = 2,33 (95% CI: 1,36; 4,01), NNH = 29 (95% CI: 18; 75),  $p = 0,0015$ ; dzieci z tej grupy wiekowej były istotnie częściej hospitalizowane z przyczyn oddechowych, RR = 2,75 (95% CI: 1,23; 6,12), NNH = 49 (95% CI: 28; 202),  $p = 0,0097$  oraz związanych z układem pokarmowym RR = 26,96 (95% CI: 1,61; 452,62), NNH = 53 (95% CI: 34; 120),  $p = 0,0004$ ;
  - w populacji ogólnej (dzieci w wieku 6-59 m.ż.) pacjenci z grupy TLAIV vs TIV byli istotnie częściej hospitalizowane z przyczyn z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,75 (95% CI: 1,22; 6,16), NNH = 299 (95% CI: 170; 1277),  $p = 0,0105$  natomiast w wśród dzieci w wieku 12-59 m.ż. znamienne różnice pomiędzy grupami odnotowano dla częstości hospitalizacji z powodu chorób zakaźnych, RR = 2,80 (95% CI: 1,01; 7,75), NNH = 389 (95% CI: 200; 7589),  $p = 0,0389$  i przyczyn neurologicznych, RR = 0,27 (95% CI: 0,08; 0,98), NNH = 437 (95% CI: 228; 5112),  $p = 0,0321$ ;
  - odnotowano znamienne zwiększone prawdopodobieństwo hospitalizacji w grupie wiekowej 6-11 miesięcy, 6,1% pacjentów z grupy TLAIV vs 2,6% pacjentów z grupy TIV,  $p = 0,002$ ; w pozostałych grupach wiekowych różnice nie były znamienne, odpowiednio 4,2% vs 3,2% ( $p = 0,09$ ) wśród dzieci

w wieku 6-23 miesięcy i 2,1% vs 2,5% ( $p = 0,33$ ) wśród dzieci w wieku 24-59 miesięcy, odpowiednio (*Belshe 2008*);

- ciężkie zdarzenia niepożądane w obu grupach w populacji ogólnej (6-59 m.ż.) występowały ze zbliżoną częstością, odpowiednio 3,3% vs 3,1% w grupach TLAIV vs TIV; w ocenie niezależnego badacza zaślepionego na przydzielone leczenie 6 przypadków SAEs w grupie TLAIV i 5 przypadków w grupie IV uznane zostało za potencjalnie związane z badaną szczepionką;
- w trakcie badania odnotowano po 1 zgonie w każdej z grup;
- w ciągu 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki nowe rozpoznania chorób przewlekłych były nieczęste w obu grupach, ogólnie częstość występowania wyniosła 1,7% w grupie TLAIV 1,3% w grupie TIV.

#### **Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Hoft 2011***

Ogólnie, zarówno po pierwszej, jak i po drugiej dawce szczepionek nie zaobserwowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia wzrostu temperatury, nieżytu nosa czy bólu w miejscu iniekcji. Najczęściej występującym zdarzeniem był nieżyt nosa: 69,2% vs 71,4% po pierwszej dawce, oraz 69,2% vs 50,0% po drugiej dawce (TLAIV vs TIV). Z uwagi na sposób podania, nie odnotowano przypadków bólu iniekcji po podaniu szczepionki TLAIV, natomiast odsetki pacjentów doświadczających bólu po podaniu szczepionki TIV wyniosły 7,1% po pierwszej dawce, oraz 28,6% po drugiej dawce.

#### **Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Ilyushina 2015***

Zarówno po podaniu pierwszej, jak i obu dawek szczepionek nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania ocenianych przypadków reaktogenności. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym po podaniu pierwszej dawki były infekcje górnych dróg oddechowych, 38,5% vs 0,0% (TLAIV vs TIV), oraz reakcje miejscowe po podaniu drugiej dawki (9,1% vs 33,3%) Jak podali autorzy publikacji, obie szczepionki były dobrze tolerowane przez pacjentów.

## 14 Dyskusja

Jedyną skuteczną metodą zapobiegania zachorowaniom na grypę jest powszechne stosowanie szczepień ochronnych przy użyciu szczepionek jak najlepiej dopasowanych do szczepów wirusa krążących w populacji w danym sezonie epidemicznym, co jest zapewniane przez stosowanie szczepionek zawierających różne warianty antygenów wirusów najczęściej obserwowanych w uprzednich sezonach grypy. Dotychczas stosowane były szczepionki trójwalentne, zawierające dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B (*Makowiec-Dyrda 2016*), obecnie zalecane są szczepionki czterowalentne, które zawierają dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B. Preparaty szczepionek dzielone są na dwa rodzaje: szczepionki inaktywowane (IIV) oraz szczepionki żywe atenuowane (LAIV). Żywe szczepionki przeciw grypie zawierają atenuowane wirusy grypy, które zostały pozbawione zjadliwości dla człowieka. Szczepionki tego typu indukują dłuższy okres trwania odporności oraz wyższą krzyżową odporność w porównaniu ze szczepionkami inaktywowanymi. Szczepionki inaktywowane podaje się domięśniowo lub podskórnie. Natomiast szczepionki żywe atenuowane podaje się donosowo – zastosowanie takiej drogi podania umożliwia jej podanie nawet osobom, które z uwagi na obawę przed podaniem domięśniowym lub podskórnym nie zdecydowałyby się na szczepienie (*Jang 2012*). Z uwagi na małą inwazyjność podania, szczepionki te stanowią również dobrą alternatywę dla szczepionek podawanych w iniekcji w populacji dzieci. Zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie dzięki większej akceptowalności podania donosowego przez dzieci oraz ich rodziców lub opiekunów pozwoliłoby na zmniejszenie wydatków i obciążenia ponoszonego przez społeczeństwo, m.in. poprzez obniżenie związanej z zachorowaniem dziecka absencji szkolnej i utraty produktywności rodziców oraz redukcję transmisji wirusa na osoby z ich otoczenia, w tym inne dzieci ze schorzeniami uniemożliwiającymi zaszczepienie oraz na osoby dorosłe, wśród których często znajdują się będą osoby starsze (np. dziadkowie) z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań grypy – uzyskanie odporności zbiorowiskowej (populacyjnej). Należy podkreślić, że szczepienia ochronne stanowią najważniejszą i najskuteczniejszą formę ochrony przed zachorowaniem na grypę i jej ciężkim przebiegiem i powikłaniami. Aktualnie w polskich warunkach refundacja żywych, atenuowanych donosowych szczepionek przeciw grypie obejmuje tylko część populacji dzieci, i u tych od ukończenia 5 roku życia występują niezaspokojone potrzeby medyczne w tym zakresie, zwłaszcza, że w tej grupie wiekowej nie są refundowane żadne szczepionki przeciw grypie. Co więcej według ekspertów Rady Naukowej Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy szczepienie przeciwko grypie powinno być szczególnie istotne obecnie z uwagi na ryzyko nałożenia się infekcji wirusowych dróg oddechowych, w tym koronawirusem SARS-CoV2. Drogi rozprzestrzeniania wirusa grypy i SARS-CoV2 oraz objawy są takie

same, jednak grypa zazwyczaj jest mniej groźna i łatwiej jej uniknąć. Objawowy COVID-19 rzadko dotyczy dzieci i młodzieży, choć obecne warianty wykazują tendencję do wywoływania objawowej choroby także u młodszych osób. Ponadto odnotowano przypadki pediatryczne z wieloukładowym zespołem zapalnym związanym z tym zakażeniem. Zdaniem ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia 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. Co więcej skuteczna profilaktyka zachorowań na grypę bezpośrednio wpłynie na liczbę hospitalizacji oraz ciężkich komplikacji, co pozwoli utrzymać wydajność systemu opieki zdrowotnej w czasie pandemii COVID-19.

Zalecenia organów rejestracyjnych zwracają uwagę na liczne ograniczenia dotyczące możliwości oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek (EMA 2016, FDA 2007). Należy bowiem mieć na uwadze, że w badaniu klinicznym większość zarejestrowanych w trakcie jednego lub kilku sezonów epidemicznych zachorowań na grypę będzie dotyczyła dominującego w tym sezonie szczepu wirusa, zatem nie będzie możliwa w jednym badaniu kliniczna ocena skuteczności wobec wszystkich zawartych w szczepionce szczepów. Jeżeli badanie będzie przeprowadzone w sezonie, w którym dopasowanie rekomendowanych szczepów zawartych w szczepionce do tych krążących nie jest optymalne, nie będzie możliwe wykazanie skuteczności szczepionki na poziomie istotnych klinicznie punktów końcowych. Podobnie, gdy badanie będzie prowadzone w sezonie bez epidemii grypy w populacji (w takim przypadku niska częstość zdarzeń będzie uniemożliwiała ocenę statystyczną większości klinicznych punktów końcowych, zwłaszcza śmiertelności, lub wymagałaby ekstremalnie dużych liczebności obserwowanej populacji). Dodatkowo eksperci organów rejestracyjnych zwracają uwagę na uwarunkowania epidemiologiczne, przez co trudno *a priori* oszacować liczbę sezonów wymaganych do obserwacji w badaniu klinicznym, ze względu na trudne do przewidzenia dopasowanie rekomendowanych szczepów i występowanie okresów zwiększonej zachorowalności w populacji (EMA 2016). 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).

Produkt Fluenz Tetra jest czterowalentną szczepionką przeciw grypie, podawaną donosowo, która nie jest obecnie refundowana w Polsce u dzieci i młodzieży od ukończonego 60 miesiąca życia. Szczepionka zawiera żywe, atenuowane wirusy grypy. Populację docelową stanowią [REDACTED]. Niemniej jednak mając na

uwadze, że te kryteria wiekowe są sztucznie warunkowane kryteriami refundacyjnymi, aby nadmiernie nie ograniczać dostępne dane kliniczne, [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], wyróżniając wyniki w docelowej populacji wiekowej, gdy będą dostępne. Należy także zauważyć, że przeprowadzenie badań o najwyższej wiarygodności – z randomizacją i zaślepieniem, uwzględniających ocenę istotnych punktów końcowych jest utrudnione (wymagana duża liczebność próby, wiele sezonów epidemicznych, trudna do przewidzenia możliwość oceny skuteczności klinicznej ze względu na uwarunkowania epidemiologiczne). W związku z tym w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki czterowalentnej dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamiennie w składzie szczepionek trójwalentnych, które mają udowodnioną od wielu lat skuteczność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych ogranicza się do porównania immunogenności szczepionek cztero- i trójwalentnych – podejście takie jest zaaprobowane przez organy rejestracyjne, EMA (EMA 2016) i FDA (FDA 2007). Zgodnie z tymi zaleceniami w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. W ocenie immunogenności oszacowano istotność różnic między ocenianymi szczepionkami w ramach analizy oceniającej nie mniejszą skuteczność szczepienia QLAIW w porównaniu do TLAIW (analiza *non-inferiority*) dla szczepów obecnych w obu szczepionkach. Ocena immunogenności w populacji dzieci, szczególnie szczepionką żywą atenuowaną, stwarza dodatkowe wyzwania, z uwagi na odmienny od inaktywowanych szczepionek mechanizm działania. Podczas gdy szczepionki inaktywowane głównie aktywują odpowiedź humoralną, szczepionki żywe wywołują zarówno humoralną, jak i komórkową odpowiedź (Block 2012). W związku z tym faktem, ocena immunogenności może nie odzwierciedlać pełnego potencjału ochronnego szczepienia. Dodatkowo, punkty końcowe ustalone w populacji dorosłych, takie jak poziom seroprotekcji, mogą nie być odpowiednie w populacji dzieci (Block 2012).

Zgodnie z zapisami ChPL dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIW, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra®, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa. Jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra (ChPL Fluenz Tetra 2020). Zgodnie z podejściem zaaprobowanym przez organy rejestracyjne (EMA i FDA) w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki QLAIW dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamiennie w składzie TLAIW, która ma udowodnioną od wielu lat skuteczność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych powinna ograniczać się do porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa QLAIW i TLAIW (EMA 2017, FDA 2007).



Uwzględniając specyfikę rejestracji i oceny klinicznej szczepionek komparatory dla szczepionki czterowalentnej żywej atenuowanej Fluenz Tetra® w analizie klinicznej poszerzono, by umożliwić pośrednie wnioskowanie na podstawie dowodów dla TLAIV i przyjęto:

- szczepionki trójwalentne żywe atenuowane (TLAIV) – porównawcza ocena immunogenności i bezpieczeństwa;
- brak szczepienia/placebo (w tym uwzględniając badania kliniczne porównujące TLAIV vs brak szczepienia/placebo);
- szczepionki inaktywowane – QIV lub TIV (w tym uwzględniając badania kliniczne porównujące TLAIV vs TIV).

Ponadto, w celu oceny rzeczywistej efektywności szczepienia, uwzględniono również badania bez randomizacji bez względu na obecność grupy kontrolnej, oceniające szczepionki QLAIV w populacji dzieci (które umożliwiały także odniesienie się do szczepionek inaktywowanych).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa badania oceniające nie mniejszą skuteczność szczepionki QLAIV w porównaniu do szczepionek TLAIV w zakresie immunogenności, oraz oceniające bezpieczeństwo szczepienia u dzieci w wieku 2-17 lat (*Block 2012*) i dzieci w wieku od 24 do < 48 miesięcy. Ogólnie, stwierdzono nie mniejszą immunogenność szczepionki czterowalentnej wobec szczepionki trójwalentnej, przy podobnym profilu bezpieczeństwa. W większości wykonanych porównań, choć ocena taka nie była głównym przedmiotem badania, wykazano również istotnie większą immunogenność szczepionki QLAIV nad TLAIV, szczególnie wyraźną względem wirusów z linii B. Odsetek dzieci uzyskujących miano przeciwciał  $\geq 32$ , uznawane za ochronne, był podobny w obu grupach, lecz jak już wspomniano, użyteczność tego punktu końcowego w populacji dzieci jest dyskusyjna. Zdarzenia niepożądane występowały stosunkowo rzadko, przybierając łagodny charakter – najczęściej obserwowano wymioty, gorączkę oraz ból głowy, przy czym jedynie gorączka występowała istotnie częściej u dzieci otrzymujących szczepienie QLAIV.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również jedno badanie z randomizacją, w ramach którego porównano bezpośrednio skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo szczepionki QLAIV z PBO. Ocena ta była jednak obarczona ograniczeniami, badanie prowadzono w populacji japońskich pacjentów w wieku 7-18 lat, w sezonie grypy podczas którego w środowisku krążyły szczepy niedopasowane do tych rekomendowanych przez WHO i uwzględnionych w szczepionce (sezon 2014-2015). Tak więc obserwowana efektywność 27,5% względem placebo wydaje się być zaniżona. Obserwowany profil

bezpieczeństwa szczepionki był dobry i charakterystyczny dla tego typu szczepionek, podobny do profilu bezpieczeństwa szczepionek QLAIV obserwowanego w pozostałych badaniach.

Odnaleziono dziewięć badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których przedstawiono porównanie TLAIV z placebo. Analiza skuteczności wykazała, że zastosowanie szczepionki TLAIV prowadziło do znamiennego zmniejszenia ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, dla analiz, w których wszystkie szczepy były dopasowane jak i niedopasowane oraz zarówno dla analiz prowadzonych na podstawie danych pochodzących z pierwszego, jak i drugiego z ocenianych sezonów. Obserwowano również istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego ogółem oraz związanego z grypą wśród dzieci z grupy TLAIV. W ocenie bezpieczeństwa (na podstawie metaanaliz) w pierwszym sezonie po podaniu pierwszej dawki wykazano znamienne zwiększenie ryzyka wystąpienia kataru, gorączki z temperaturą  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  i obniżenia apetytu oraz istotne zmniejszenie częstości występowania kaszlu, natomiast dla drugiej dawki szczepionki istotność statystyczna różnic utrzymywała się wyłącznie dla ryzyka wystąpienia kataru, podczas gdy dla drugiego sezonu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również cztery badania RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek TLAIV w porównaniu do szczepionek TIV. W ramach niniejszej analizy z badań tych w ocenie skuteczności uwzględniono zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, dla którego wykazano istotnie większą skuteczność TLAIV wobec TIV, zarówno dla analiz, w których wszystkie szczepy były dopasowane, jak i niedopasowane, oraz w analizie wrażliwości z uwzględnieniem podgrup wiekowych 24-35 miesięcy, 36-59 miesięcy i 24-59 miesięcy z badania *Belshe 2007*. Z kolei w ocenie zmniejszenia ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego ogółem (wszystkie epizody, bez względu na dopasowanie szczepów), jak i AOM związanych z grypą (szczepy dopasowane), nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz w ramach analizowanych reakcji reaktywności, istotnie częściej w grupie TLAIV niż TIV występował tylko katar. Nie stwierdzono przy tym znamienych różnic pod względem ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Odnalezione badania bez randomizacji w większości dotyczyły oceny bezpieczeństwa stosowania szczepionki LAIV i potwierdzono w nich, że produkt ten jest bezpieczny, z niezbyt często występującymi zdarzeniami niepożądanymi, w dużej mierze związanymi z reakcją błon śluzowych nosa. Informacje o skuteczności leczenia w tych badaniach dotyczyły oceny efektywności szczepienia w zapobieganiu rzeczywistemu zachorowaniu na grypę. Dane z badań wskazują jednak na istotny i szeroko znany problem

z efektywnością szczepionki w sezonach 2013-2014 oraz 2015-2016, który obserwowano w zasadzie jedynie w USA w populacji dzieci. Brak efektywności szczepienia względem wirusa A/H1N1 pdm09 u dzieci został stwierdzony po analizie danych dotyczących sezonu 2013-2014, zarówno przez instytucję *Influenza Vaccine Effectiveness Network* (Gaglani 2016), jak również przez niezależne badania oceniające ten sezon grypy (badanie *ICICLE* opisane w publikacji Caspard 2016, badanie Chung 2016). Wcześniejsze badania kliniczne z randomizacją prowadzone w populacji dzieci (Belshe 2007, Ashkenazi 2006, Fleming 2006) wykazały istotną wyższość szczepionek TLAIV nad TIV w zapobieganiu grypie, więc niska efektywność szczepienia nie była oczekiwanym zjawiskiem, nie można jej też było tłumaczyć niedopasowaniem szczepionki do krążących szczepów wirusa, gdyż szczepionki inaktywowane stosowane w tych samych okresach zawierały te same antygeny wirusów, a zachowywały zakładaną efektywność. W związku z obserwowanym brakiem wystarczającej skuteczności szczepionek QLAIV we wspomnianych sezonach grypy, amerykańska organizacja ACIP (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices*) nie rekomendowała użycia tej szczepionki w sezonach 2016-2017 oraz 2017-2018 (Grohskopf 2018). Należy jednak podkreślić, że takie problemy obserwowano jedynie w USA – w pozostałych krajach szczepionka QLAIV była podobnie skuteczna co inaktywowana i nie wycofywano pozytywnej rekomendacji o jej stosowaniu (APD *Fluenz Tetra* 2021).

Dane obserwacyjne wskazują, że LAIV była słabo skuteczna przeciwko wirusom grypy typu A(H1N1)pdm09-like i znacznie mniej skuteczna niż IIV przeciwko tym wirusom. Jednak LAIV była skuteczna przeciwko wirusom grypy typu B, a skuteczność LAIV i IV przeciwko wirusom grypy A (H3N2) zasadniczo nie różniła się znacząco. Żadne szacunki dotyczące skuteczności obecnego preparatu QLAIV, który zawiera nowy wirus szczepionkowy H1N1pdm09-like nie były dostępne w czasie wykonywania przeglądu. Z tego względu korzystano również z danych udostępnionych przez producenta dotyczących uwalniania (*shedding*) i immunogenności szczepionki LAIV zawierającego nowy wirus szczepionkowy H1N1pdm09-like, A/Slovenia/2903/2015 (Grohskopf 2018).

Informacje te pokazują, że nowy szczep wirusa H1N1pdm09-like, A/Slovenia/2903/2015 zawarty w składzie szczepionki QLAIV wykazuje wyższą zdolność do replikacji niż poprzednie szczepy wirusa H1N1pdm09-like zawarte w szczepionkach przygotowanych na poprzedni sezon grypowy. Dodatkowo na podstawie tych danych wykazano, że nowy szczep wirusa H1N1pdm09-like, A/Slovenia/2903/2015 był uwalniany przez wyższy odsetek dzieci w dniach od 4 do 7 po pierwszej z dwóch dawek szczepionki i wywołał znacznie wyższą odpowiedź immunologiczną niż jego poprzednik, A/Boliwia/559/2013. Ponadto współczynnik serokonwersji szczepu A/Slovenia/2903/2015 był porównywalny z tymi uzyskanymi

w odpowiedzi na szczepki wirusa grypy A(H1N1) zawarte w szczepionkach LAIV stosowanych w sezonach, w których szczepionka była skuteczna przeciwko wirusom grypy A(H1N1). Należy również zauważyć, że producent przeprowadził wnikliwą analizę dotyczącą technik oceny szczepów wykorzystywanych przy projektowaniu szczepionek, aby zidentyfikować przyczynę niskiej skuteczności QLAIV oraz przedstawił propozycję, jak w przyszłości będą one wykorzystywane (*Grohskopf 2018*). Wskazać trzeba także, że skuteczność jakichkolwiek szczepionek przeciw grypie jest zmienna i zależy od wielu czynników, w tym od wieku i stanu zdrowia zaszczepionych, rodzaju i podtypu wirusa grypy, wywiadu w kierunku szczepienia przeciwko grypie i stopnia dopasowania antygenowego szczepionki do wirusów krążących w danym środowisku w danym sezonie. W związku z nowymi dowodami na skuteczność szczepu A/Slovenia/2903/2015, organizacja ACIP wydała pozytywną rekomendację do stosowania szczepionek QLAIV w sezonie 2018/2019 (*Grohskopf 2018a*). Wnioski te potwierdza również najnowsze, opisane w niniejszym raporcie badanie *Mallory 2020*, gdzie oceniono dwa rodzaje szczepionek QLAIV – nową formułą tej szczepionki z sezonu 2017-2018 (QLAIV<sub>2017-2018</sub>) z wcześniejszą formułą z sezonu 2015-2016 (QLAIV<sub>2015-2016</sub>), które różniły się m.in. szczepem A/H1N1, którym w pierwszej był właśnie A/Slovenia/2903/2015, a w drugim A/Bolivia/559/2013. Wykazano, że pomiędzy tymi rodzajami szczepionek QLAIV nie ma istotnych różnic w analizie bezpieczeństwa, ale szczepionka zawierająca szczep A/Slovenia/2903/2015 charakteryzuje się znacznie lepszymi wynikami, jeśli chodzi o ocenę immunogenności.

## 15 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

### Ograniczenia analizy

- Zgodnie z zapisami ChPL dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa. Jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra (*ChPL Fluenz Tetra 2020*). Zgodnie z podejściem zaaprobowanym przez organy rejestracyjne (EMA i FDA) w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki QLAIV dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamiennie w składzie TLAIV, która ma udowodnioną od wielu lat skuteczność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych powinna ograniczać się do porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa QLAIV i TLAIV (*EMA 2017, FDA 2007*). Odnaleziono dwa badania z randomizacją (2512 osób poddanych randomizacji) porównujące szczepionkę QLAIV ze szczepionkami TLAIV (*Block 2012, Mallory 2020*), w których przedstawiono dane na temat immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionek, oraz jedno badanie porównujące szczepionkę QLAIV z PBO (*Mallory 2018-1/2*, randomizacji poddano 1301 osób). Nie odnaleziono badań z randomizacją porównujących szczepionki QLAIV z inaktywowanymi, dlatego dalsza ocena skuteczności klinicznej w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych została oparta zgodnie z zapisami ChPL na dowodach klinicznych pochodzących z porównań TLAIV vs PBO lub TIV z badań z randomizacją, a także informacje o efektywności populacyjnej QLAIV z prób bez randomizacji (obejmujące także odniesienie do szczepionek inaktywowanych);
- W części badań dotyczących porównania TLAIV vs PBO lub TIV włączono pacjentów poniżej 24 miesiąca życia, co jest niezgodne ze wskazaniem analizowanego produktu leczniczego, jednak w ramach analiz dodatkowych poszukiwano danych przedstawiających informacje dla podgrup dzieci w wieku  $\geq 24$  miesięcy – w przypadku ich dostępności przeprowadzono dodatkowe analizy wrażliwości z ich wykorzystaniem, celem sprawdzenia głównych wyników przeprowadzonych metaanaliz, lub przedstawiono dane pochodzące z innych publikacji, w których odnaleziono wyniki zbiorcze dla uwzględnionych w niniejszym raporcie badań w populacji wiekowej jak najbardziej zgodnej ze wskazaniem analizowanego produktu leczniczego;
- Dane o skuteczności szczepienia TLAIV vs PBO, na przykład w postaci oceny zmniejszania ryzyka występowania potwierdzonych laboratoryjnie przypadków grypy czy też ostrego zapalenia

ucha, odnaleziono w 5 z 9 włączonych do oceny prób (albo w publikacjach głównych do badań albo publikacji prezentujących zbiorcze dane z włączonych badań; z pozostałych włączonych prób przedstawiono tylko dane na temat bezpieczeństwa) – niemniej jednak były to duże próby kliniczne, w których łącznie uwzględniono w grupie TLAIV ponad 6300 dzieci i blisko 3900 w grupie PBO;

- Metaanalizy wykonane w ramach oceny bezpieczeństwa dla porównania TLAIV vs PBO opierają się na nie wszystkich uwzględnionych próbach – z uwagi na formę raportowania danych w publikacjach źródłowych dla żadnego z punktów końcowych nie było możliwe uwzględnienie danych z badań *Bergen 2004* i *Zangwill 2001*; ponadto wykonane obliczenia ograniczają również m.in. różnice definicji populacji uwzględnionych w bezpieczeństwie czy różne okresy obserwacji dla analiz bezpieczeństwa poszczególnych badań; zaznaczyć jednak należy, że poza metaanalizami dane odnośnie bezpieczeństwa przedstawiono także osobno dla każdego z uwzględnionych badań;
- Metaanalizy przeprowadzone w ocenie bezpieczeństwa porównania TLAIV vs TIV wykonano dla danych z badań *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* – z uwagi na bardzo niską liczebność i niską jakość prób *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015* w porównaniu do nich, w metaanalizach nie wykorzystano wyników z tych badań;
- Wielosezonowa analiza rzeczywistej efektywności szczepionek może być zaburzona z uwagi na obserwowany problem z efektywnością szczepionek QLAIV w populacji dzieci w USA podczas sezonów grypy 2013-2014 oraz 2015-2016, wynikającą najprawdopodobniej z obniżonej zdolności użytego w tych sezonach szczepu wirusa (wariant A/H1N1 pdm09) do namnażania się w błonach śluzowych szczepionych osób, dlatego ocena efektywności na podstawie danych bez randomizacji powinna być traktowana ostrożnie, a wnioskowanie płynące z wyników tych prób powinno być oparte na badaniach prowadzonych w innych krajach niż USA.

## Ograniczenia odnalezionych badań

---

- Odnaleziono jedno badanie porównujące bezpośrednio szczepionkę QLAIV z PBO, ale ocena ta była ograniczona z uwagi na populację badania: prowadzono je wśród japońskich pacjentów w wieku 7-18 lat (co utrudnia odniesienie wyników badania do populacji polskiej), w sezonie grypy podczas którego w środowisku krążyły szczepy niedopasowane do tych rekomendowanych przez WHO i uwzględnionych w szczepionce (sezon 2014-2015), tak więc efektywność

względem placebo była znacznie zaniżona, niemniej efektywność szczepionki oceniono na 27,5%, co wskazuje na wywołanie oporności krzyżowej;

- W badaniu *Block 2012* podano odsetek dzieci uzyskujących seroprotekcję – miano przeciwciał  $\geq 32$ , należy zaznaczyć, że ten punkt końcowy ma nieokreślone znaczenie w przypadku szczepionek żywych, gdzie do rozwoju odporności dochodzi przez odpowiedź komórkową i nieswoistą związaną z błonami śluzowymi, a nie jak w przypadku szczepionek inaktywowanych, przez odpowiedź humoralną (*Basha 2011, Belshe 2000b, Forrest 2008, He 2006, Treanor 1999*). Ponadto ocena seroprotekcji jest stosowana u dorosłych, natomiast u dzieci nie ma zastosowania, podobnie jak w przypadku szczepionek inaktywowanych (*Black 2011*);
- W badaniach obserwacyjnych podawane leczenie nie podlegało żadnej kontroli badaczy i obserwowane różnice pomiędzy kohortami otrzymującymi szczepionkę QLAIV a kohortami kontrolnymi mogą być zaburzone przez różnice pomiędzy grupami na początku badania. Na przykład w badaniu *Caspard 2018*, osoby z astmą otrzymujące żywą atenuowaną szczepionkę mogą mieć przebieg choroby o mniejszym nasileniu niż osoby z grupy otrzymującej szczepionkę inaktywowaną, ponieważ w *ChPL Fluenz Tetra 2020* jest sprecyzowane, że szczepionka nie powinna być podawana osobom z ciężką astmą lub świszczącym oddechem, ograniczenia takiego nie ma natomiast dla szczepionek inaktywowanych. Autorzy badania podali, że celem minimalizacji takich różnic, osoby z astmą zostały dopasowane na podstawie zużycia sterydów i hospitalizacji w okresie poprzednich 12 miesięcy (obydwa są wskaźnikami ciężkości astmy);
- Badanie *Caspard 2018*, mimo oceny bardzo dużej liczebnie populacji ( $> 10000$  osób z grup zwiększonego ryzyka, otrzymujących LAIV) i długiej obserwacji po podaniu szczepionki (6 miesięcy) nie miało wystarczającej mocy do wykrycia zwiększonego ryzyka wystąpienia bardzo rzadkich zdarzeń, takich jak zespół Guillain-Barre czy narkolepsja;
- W przypadku oceny efektywności szczepienia na podstawie badań bez randomizacji, porównanie wyników pomiędzy niektórymi badaniami było utrudnione z uwagi na odmienną definicję efektywności szczepienia – w większości przypadków VE definiowano jako  $100 \times (1 - \text{dopasowane OR})$ , gdzie OR oznaczało iloraz szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzoną infekcją wirusem grypy do szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzonym brakiem infekcji wirusem grypy, ale w niektórych badaniach efektywność szczepienia wyznaczano w inny sposób – w badaniu *Buchan 2018* szacowano OR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych, w próbach kohortowych projektu *DRIVE* szacowano IRR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych, w badaniach *Baum*

2020 i *Ohmit 2016* VE szacowano z użyciem hazardu względnego, a w próbie *Pebody 2017a* VE szacowano porównując wyszczepialność dzieci hospitalizowanych i z potwierdzoną laboratoryjnie gripą i wyszczepialność dzieci w ogólnej populacji za pomocą metody skryningu (*screening method*); ponadto w badaniu *King 2018* zaprezentowano informacje na temat nieskuteczności szczepienia (*vaccination failure*), podając przy tym iloraz szansy wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV do szansy wystąpienia grypy po szczepieniu IIV (dane takie przedstawiono również w badaniach *Chung 2019* i *Buchan 2018*);

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



## 16 Wnioski końcowe

Czterowalentna, żywa atenuowana donosowa szczepionka przeciw grypie Fluenz Tetra (QLAIV) jest nie mniej immunogenna w zakresie każdego zawartego w szczepionce szczepu w porównaniu do atenuowanych szczepionek trójwalentnych (TLAIV) oraz o podobnym profilu bezpieczeństwa. Dalsza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badań z randomizacją dla szczepionki TLAIV wykazała istotnie wyższą efektywność szczepienia w odniesieniu do grypy potwierdzonej wirusologicznie w porównaniu do placebo, a także szczepionek inaktywowanych, przy zachowaniu podobnego i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Także badania prowadzone w ramach oceny rzeczywistej efektywności szczepienia w kolejnych sezonach grypowych również wskazywały na korzystny efekt szczepionek żywych, atenuowanych, w szczególności względem wirusów linii B. Wnioski dotyczące efektywności szczepionki Fluenz Tetra (QLAIV) odnoszą się do całej populacji dzieci, w tym podgrupy wiekowej nieobjętej refundacją jakichkolwiek szczepionek przeciw grypie w polskich warunkach

Zastosowanie szczepionki LAIV i donosowa droga jej podania naśladuje naturalną infekcję wirusem grypy i pozwala na przebycie wszystkich etapów odpowiedzi immunologicznej. Refundacja w polskich warunkach produktu Fluenz Tetra pozwalającego na łatwą i bezbolesną aplikację, odpowiada na niezaspokojone potrzeby medyczne i może nie tylko zapewnić odporność indywidualną w tej grupie wiekowej (postępowanie zalecane przez wytyczne kliniczne), ale również dzięki poprawie niskiej wyszczepialności wpłynąć na rozwój odporności zbiorowiskowej w populacji, co szczególnie jest istotne w dobie pandemii COVID.

## 17 Załączniki

### 17.1 Szczegółowa ocena ROB2 analizowanych badań

#### 17.1.1 Badania włączone do porównania QLAIV vs TLAIV

##### 17.1.1.1 Block 2012

Tabela 133. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Block 2012*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>Block 2012</i>
Oceniane porównanie		QLAIV vs TLAIV
Oceniany punkt końcowy		Ocena immunogenności i bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja komputerowa wykonana centralnie przy użyciu interaktywnego systemu głosowego i wygenerowanych kodów, w stosunku 3:1:1, ze stratyfikacją względem wieku (2-8 lat vs 9-17 lat) oraz z dodatkową stratyfikacją w obrębie podgrupy 2-8 lat względem wcześniejszego szczepienia przeciw grypie
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja komputerowa wykonana centralnie przy użyciu interaktywnego systemu głosowego i wygenerowanych kodów
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie; zaślepieni uczestnicy, badacze oraz pracownicy sponsora; możliwe odślepienie części personelu po stronie sponsora po wykonaniu wszystkich testów immunogenności oraz po zebraniu danych dotyczących oceny bezpieczeństwa

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie; zaślepieni uczestnicy, badacze oraz pracownicy sponsora; możliwe odślepienie części personelu po stronie sponsora po wykonaniu wszystkich testów immunogenności oraz po zebraniu danych dotyczących oceny bezpieczeństwa
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza według przypisanego leczenia, utrata z obserwacji była rzadka i występowała z podobną częstością w analizowanych grupach (1,5%-2,4%)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Wybór prezentowanych wyników – ocena immunogenności</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu; z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (szczepionka przeciw grypie) selektywna prezentacja wyników jest mało prawdopodobne, gdyż efektywność takiej interwencji jest oceniana w zasadzie jedynie w kontekście immunogenności
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników – ocena immunogenności</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

### 17.1.1.2 Mallory 2020

Tabela 134. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Mallory 2020*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Mallory 2020</i>	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniane porównanie		QLAIV vs TLAIV
Oceniany punkt końcowy		Ocena immunogenności i bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Randomizacja w stosunku 1:1:1, przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze szczepienie przeciw grupie - nie przedstawiono innych informacji na temat metody randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Randomizacja w stosunku 1:1:1, przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze szczepienie przeciw grupie - nie przedstawiono innych informacji na temat metody randomizacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utrata z obserwacji była niewielka i w całej populacji badania wyniosła 2%

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu; z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (szczepionka przeciw grypie) selektywna prezentacja wyników jest mało prawdopodobne, gdyż efektywność takiej interwencji jest oceniana w zasadzie jedynie w kontekście immunogenności
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

## 17.1.2 Badania włączone do porównania QLAIV vs PBO

### 17.1.2.1 Mallory 2018-1/2

Tabela 135. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Mallory 2018-1/2*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Mallory 2018-1/2</i>	
Oceniane porównanie	QLAIV vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Randomizacja wykonana w stosunku 2:1 do grup QLAIV i PBO - nie podano więcej szczegółów na temat procesu losowego przydziału chorych do grup
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Randomizacja wykonana w stosunku 2:1 do grup QLAIV i PBO - nie podano więcej szczegółów na temat procesu losowego przydziału chorych do grup ani ukrycia sekwencji alokacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych – ocena skuteczności</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza w populacji PP; badanie ukończyło 99,7%
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych – ocena bezpieczeństwa</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza w populacji bezpieczeństwa, którą stanowili wszyscy pacjenci poddani randomizacji
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak



Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Prezentowano wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

### 17.1.3 Badania włączone do porównania TLAIV vs TIV

#### 17.1.3.1 Ashkenazi 2006

Tabela 136. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Ashkenazi 2006*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Ashkenazi 2006</i>	
Oceniane porównanie	TLAIV vs TIV	
Oceniane punkty końcowe	Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego, dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Randomizacja komputerowa z wykorzystaniem zautomatyzowanego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna przy wykorzystaniu interaktywnego telefonicznego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	W badaniu wyniki zaprezentowano zarówno w populacji per-protocol, jak i w populacji ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych - ocena skuteczności</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Wyniki przedstawiono w populacji ITT lub per-protocol, która stanowiła 95,5% populacji ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych - ocena bezpieczeństwa</b>		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Liczba osób poddanych ocenie bezpieczeństwa różniła się w zależności od oceny danego zdarzenia i ocenianego podania szczepionki: odsetek ocenianych osób wynosił jednak przynajmniej 56,8% populacji ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Brak danych	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	Brakujące dane dla części pacjentów wynikały najprawdopodobniej z braku możliwości oceny konkretnych objawów u dzieci w młodszym wieku, które nie mogą werbalizować swoich objawów
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	<p>Wystąpienie grypy potwierdzonej badaniem wirusologicznym było obiektywnym punktem końcowym</p> <p>Wystąpienie AOM stwierdzano według ogólnych reguł, obejmujących szereg objawów, co zmniejsza ryzyko popełnienia błędu w diagnozie</p> <p>Efektywność szczepienia na podstawie alternatywnych kryteriów była oceniana obiektywnie (użycie antybiotyków, liczby hospitalizacji, liczby wizyt lekarskich, absencja)</p> <p>W badaniu nie było obecnej grupy placebo, i wszyscy pacjenci otrzymywali jedną ze szczepionek; objawy po szczepieniu są znane i były oczekiwane w obu grupach</p>
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

### 17.1.3.2 Belshe 2007

Tabela 137. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Belshe 2007*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Belshe 2007</i>	
Oceniane porównanie	TLAIV vs TIV	
Oceniane punkty końcowe	Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego, zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Seqwencja randomizacji generowana komputerowo
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna przy użyciu systemu komputerowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizy przedstawiono w populacji oceny bezpieczeństwa oraz w populacji <i>per-protocol</i> , które wykluczały pacjentów nie otrzymujących szczepienia lub nie spełniających kryteriów określonych protokołem, ale wykonano również analizy w populacji ITT potwierdzające wyniki analiz w populacji <i>per-protocol</i> ; populacja oceny bezpieczeństwa
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	populacja <i>per-protocol</i> : 7852/8475, 92,6% populacji ITT, populacja oceny bezpieczeństwa: 8352/8475, 98,5% populacji ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak

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

### 17.1.3.3 Hoft 2011

Tabela 138. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Hoft 2011*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Hoft 2011</i>	
Oceniane porównanie	TLAIV vs TIV	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Brak danych	Badanie opisano jedynie jako randomizowane, bez przedstawienia szczegółów

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Badanie opisano jedynie jako randomizowane, bez przedstawienia szczegółów
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Brak danych	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	W ocenie bezpieczeństwa uwzględniano osoby poddane randomizacji, dla których dostępne były dane odnośnie bezpieczeństwa po pierwszej lub drugiej dawce szczepienia
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Ocenę bezpieczeństwa wykonano w zależności od dostępności danych dla osób otrzymujących 1 lub 2 dawkę określonego leczenia, ogółem bezpieczeństwo oceniano u 55/56 pacjentów poddanych randomizacji (98,2%)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	W badaniu nie było obecnej grupy placebo, i wszyscy pacjenci otrzymywali jedną ze szczepionek; objawy po szczepieniu są znane i były oczekiwane w każdej ocenianej grupie
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

### 17.1.3.4 Ilyushina 2015

Tabela 139. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Ilyushina 2015*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>Ilyushina 2015</i>
Oceniane porównanie		TLAIV vs TIV



Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniany punkt końcowy		Ocena bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Brak danych	Badanie opisano jedynie jako randomizowane, bez przedstawienia szczegółów
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Badanie opisano jedynie jako randomizowane, bez przedstawienia szczegółów
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Brak danych	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	W ocenie bezpieczeństwa uwzględniano osoby poddane randomizacji, dla których dostępne były dane odnośnie bezpieczeństwa po pierwszej lub drugiej dawce szczepienia
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Ocenę bezpieczeństwa wykonano w zależności od dostępności danych dla osób otrzymujących 1 lub 2 dawkę określonego leczenia, ogółem bezpieczeństwo oceniono u 31/34 pacjentów poddanych randomizacji (91%)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	W badaniu nie było obecnej grupy placebo, i wszyscy pacjenci otrzymywali jedną ze szczepionek; objawy po szczepieniu są znane i były oczekiwane w każdej ocenianej grupie
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

## 17.1.4 Badania włączone do porównania TLAIV vs PBO

### 17.1.4.1 Belshe 1998

Tabela 140. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Belshe 1998*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Belshe 1998</i>	
Oceniane porównanie	TLAIV vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego, zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa, sekwencja randomizacji uwzględniona w procesie pakowania i oznaczania poszczególnych produktów stosowanych w badaniu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, na poziomie przygotowywania opakowań szczepionek
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w charakterystykach wyjściowych
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Ocenę skuteczności w kohorcie osób z planowanym podaniem jednej dawki wykonano w populacji ITT (osoby poddane randomizacji), natomiast w kohorcie osób z zaplanowanym podaniem 2 dawek ocenę skuteczności wykonano w populacji osób otrzymujących 2 dawki szczepienia; populacja ta stanowiła 1259/1314 (95,8%) populacji ITT. Sumarycznie, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród wszystkich osób uwzględnionych w badaniu.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Ocenę w kohorcie z planowaną jedną dawką wykonano u wszystkich randomizowanych pacjentów (N = 288), natomiast w kohorcie z planowanymi 2 dawkami u 1259/1314 (95,8%) osób poddanych randomizacji. Sumarycznie, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród wszystkich osób uwzględnionych w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		

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

#### 17.1.4.2 Bergen 2004

Tabela 141. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Bergen 2004*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Bergen 2004</i>	
Oceniane porównanie	TLAIV vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Brak danych	Badanie opisano jako randomizowane, bez podania szczegółów procesu randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Brak danych	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę bezpieczeństwa wykonano w grupie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę bezpieczeństwa wykonano w grupie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji: 6473 vs 3216, TLAIV vs PBO
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak

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

### 17.1.4.3 Bracco 2009

Tabela 142. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Bracco 2009*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Bracco 2009</i>	
Oceniane porównanie	TLAIV vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego, zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Brak danych	Badanie opisano jako randomizowane, bez podania szczegółów procesu randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Nie (Tak dla oceny bezpieczeństwa)	Analizy skuteczności prowadzono w populacji per-protocol, obejmującej chorych poddanych randomizacji którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem, analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę szczepienia Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę szczepienia, którą stanowili wszyscy pacjenci poddani randomizacji (a więc populacja ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Nie	Z uwagi na specyfikę badania - ocena sekwencji szczepienia, nie wydaje się by podejście per-protocol mogło istotnie zaburzać obserwowane wyniki, szczególnie że analizowana populacja wciąż była bardzo liczna (88,2% pacjentów w roku 1 oraz 42,6% w roku drugim, odpowiednio 2821 oraz 1364 pacjentów)
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Analiza skuteczności objęła 88,2% pacjentów w roku 1 oraz 42,6% w roku drugim, odpowiednio 2821 oraz 1364 pacjentów Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę



Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		szczepienia - wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali przynajmniej 1 dawkę, więc ocena dotyczyła populacji ITT (N = 3200)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

#### 17.1.4.4 Breiman 2009

Tabela 143. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Breiman 2009*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Breiman 2009</i>	
Oceniane porównanie	TLAIV vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Badanie opisano jako randomizowane, randomizację przeprowadzono przy użyciu zautomatyzowanego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono przy pomocy automatycznego, telefonicznego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W ramach porównania LAIV z placebo, badanie było zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W ramach porównania LAIV z placebo, badanie było zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę którejkolwiek interwencji stosowanej w badaniu

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Bezpieczeństwo raportowano dla różnej liczby pacjentów w zależności od oceny: minimalna oceniona populacja (niezależnie od dawki) objęła 725/832 (87,1%) pacjentów otrzymujących TLAIV oraz 748/836 (89,5%) otrzymujących placebo
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?		
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

### 17.1.4.5 Forrest 2008

Tabela 144. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Forrest 2008*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Forrest 2008</i>	
Oceniane porównanie	TLAIV vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Brak danych	Badanie jedynie opisano jako randomizowane
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Brak danych	W badaniu nie określono podejścia analitycznego
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Częściowo nie	Dane przedstawione na wykresach w publikacji sugerują, że ocena efektywności była prowadzona w populacji per-protocol
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Dane przedstawione na wykresach w publikacji sugerują, że ocena efektywności była prowadzona w populacji per-protocol
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

#### 17.1.4.6 Tam 2007

Tabela 145. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Tam 2007*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Tam 2007</i>	
Oceniane porównanie	TLAIV vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego, dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Badanie opisano jako randomizowane - zaznaczono, że za proces randomizacji odpowiadała jednostka sponsora
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację prowadzono centralnie, przez jednostkę sponsora
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Ocenę skuteczności prowadzono głównie w populacji per-protocol, która stanowiła większość pacjentów poddanych randomizacji: 1653/1900 (87,0%) vs 1111/1274 (87,2%), przedstawiono jednak również wyniki w populacji ITT Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji otrzymującej przynajmniej 1 dawkę szczepionki
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Wyniki przedstawiono zarówno w populacji ITT, jak i per-protocol, która stanowiła większość pacjentów poddanych randomizacji: 1653/1900 (87,0%) vs 1111/1274 (87,2%) Dla oceny ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego wyniki przedstawiono w populacji stanowiącej większość pacjentów poddanych randomizacji: 1649/1900 (86,8%) vs 1105/1274 (86,7%) Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono dla różnej liczby pacjentów w zależności od zdarzenia, ale stanowiącej większość pacjentów poddanych randomizacji: minimalnie oceniono AEs u 1586/1900 (83,5%) osób otrzymujących TLAIV oraz 1000/1274 (78,5%) u pacjentów otrzymujących placebo w 1 roku szczepienia
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

#### 17.1.4.7 Vesikari 2006

Tabela 146. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Vesikari 2006*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Vesikari 2006</i>	



Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniane porównanie		TLAIV vs PBO
Oceniany punkt końcowy	Zmniejszenie ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego, dodatkowa ocena efektywności szczepienia na podstawie zużycia zasobów i objawów grypopodobnych, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Badanie opisano jako randomizowane - zaznaczono, że za proces randomizacji odpowiadała jednostka sponsora
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację prowadzono centralnie, przez jednostkę sponsora
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Ocenę skuteczności prowadzono głównie w populacji per-protocol, która stanowiła większość pacjentów poddanych randomizacji: 951/1059 (89,8%) vs 665/725 (91,7%), przedstawiono jednak również wyniki w populacji ITT Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji otrzymującej przynajmniej 1 dawkę szczepionki
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Wyniki przedstawiono w populacji ITT oraz w populacji per-protocol, stanowiącej większość pacjentów poddanych randomizacji: 951/1059 (89,8%) vs 665/725 (91,7%) AEs raportowano dla różnej liczby pacjentów w zależności od zdarzenia, ogółem minimalnie oceniono 222/1059 (21,0%) oraz 162/725 (22,3%) pacjentów (TLAIV vs PBO), natomiast większość AEs oceniano w liczniejszej populacji, zbliżonej do ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?		
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

#### 17.1.4.8 Vesikari 2006a

Tabela 147. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Vesikari 2006a*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Vesikari 2006a</i>	
Oceniane porównanie	TLAIV vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Brak danych	Badanie jedynie opisano jako randomizowane
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji otrzymującej przynajmniej 1 dawkę szczepionki
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	AEs raportowano dla różnej liczby pacjentów w zależności od zdarzenia, ogółem minimalnie oceniono 75/98 (76,5%) oraz 77/99 (77,8%) pacjentów (TLAIV vs PBO)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

#### 17.1.4.9 Zangwill 2001

Tabela 148. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Zangwill 2001*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Zangwill 2001</i>	
Oceniane porównanie	TLAIV vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Randomizacja przy pomocy komputerowo generowanych list
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja przy użyciu systemu komputerowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Nie podano bezpośrednio w jakiej populacji prowadzono ocenę bezpieczeństwa, ale z przedstawionych danych wynika, że ocenie poddano większość pacjentów poddanych randomizacji: bezpieczeństwo przedstawiono w podziale na 5 grup o liczebności od 94 do 100 pacjentów
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	W badaniu randomizacji poddano 500 osób do 5 grup, dla których przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa: grupy liczyły 94-100 pacjentów, a więc w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono znaczną większość pacjentów
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak

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

## 17.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 17.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

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

Tabela 149. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
<b>Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji</b>	
2.1a <sup>^</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji



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

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

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

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

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

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

Tabela 150. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 151. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie

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

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

Tabela 152. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 153. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 154. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 155. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

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

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

### 17.2.2 Skala Jadad

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

Tabela 156. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

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

### 17.2.3 Skala NICE

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

Tabela 157. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

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

### 17.2.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 158. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
  - w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
  - wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
  - brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji\*
  - dobrani w inny sposób
  - brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
  - wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
  - ustrukturyzowany wywiad\*
  - spontaniczne raportowanie
  - brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
  - tak\*
  - nie

**Czynniki zakłócające**

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
  - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ocena efektów zdrowotnych**

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
  - tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
  - łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
  - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
  - brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
  - tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
  - nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
  - tak\*
  - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*
  - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
  - nie podano

Tabela 159. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów
<p>1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. &gt; 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*</li> <li>▪ tak, np. łączenie rekordów (<i>rekord linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>2. Reprezentatywność grupy klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*</li> <li>▪ możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona</li> <li>▪ Dobór pacjentów do grupy kontrolnej</li> <li>▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*</li> <li>▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak choroby w wywiadzie*</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul>
Czynniki zakłócające
<p>1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*</li> <li>▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)</li> </ul>
Ekspozycja
<p>1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*</li> <li>▪ ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*</li> <li>▪ ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia</li> <li>▪ spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak*</li> <li>▪ nie</li> </ul> <p>3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*</li> <li>▪ opis pacjentów z brakiem odpowiedzi</li> <li>▪ różne odsetki w obu grupach lub brak opisu</li> </ul>

### 17.2.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w



następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

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

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

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

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

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

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

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

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

Tabela 160. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO?	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> </ul>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)</li> </ul> <p>Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.</p>
2.	<p>Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu?</p> <p><i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i></p>	<p>Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe:</p> <p>pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć</p> <p>strategia wyszukiwania</p> <p>kryteria włączenia i wykluczenia</p> <p>ocena ryzyka błędu systematycznego</p>	<p>Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana</p> <p>plan badania przyczyn heterogeniczności</p> <p>uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu</p>
3.	<p>Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i></p>	–	<p>W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:</p> <p>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT</p> <p>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT</p> <p>uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT</p>
4.	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?</p> <p><i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i></p>	<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <p>przeszukano <math>\geq 2</math> bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)</p> <p>podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</p> <p>w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania</p>	<p>Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:</p> <p>przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań</p> <p>przeszukano rejestry badań klinicznych</p> <p>konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny</p> <p>gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę†</p> <p>wyszukiwanie przeprowadzono w okresie <math>\leq 24</math> mies. do zakończenia tworzenia przeglądu</p>
5.	<p>Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?</p> <p><i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i></p>	–	<p>Spełniona jedna z poniższych:</p> <p><math>\geq 2</math> osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone</p> <p>2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>†), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę</p>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	-	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	<b>RCTs</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		<b>nie-RCT</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	-	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.			<b>RCTs</b>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		<b>nie-RCT</b>	
	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła

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

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

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

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

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

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

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

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

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

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

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

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

## 17.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

### Badania RCT

#### QLAIV vs TLAIV

**Block 2012** Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(7):745-751

**Mallory 2020** Mallory R M, Nyborg A, Kalyani R N, Yuan Y, Block S L, Dubovsky F. A study to evaluate the immunogenicity and shedding of live attenuated influenza vaccine strains in children 24-<48 months of age. *Vaccine* 2020; 38(5):1001-1008

#### TLAIV vs TIV

**Ashkenazi 2006** Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, Biolek J, Kuhr J, Bujnowski T, Desgrandchamps D, Cheng SM, Skinner J, Gruber WC, Forrest BD. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(10):870-879

**Belshe 2007** Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356(7):685-696

**Ilyushina 2015** Ilyushina NA, Haynes BC, Hoen AG, Khalekov AM, Housman ML, Brown EP, Ackerman ME, Treanor JJ, Luke CJ, Subbarao K, et al. Live attenuated and inactivated influenza vaccines in children. *Journal of infectious diseases* 2015; 211(3):352-360

**Hoft 2011** Hoft DF, Babusis E, Worku S, Spencer CT, Lottenbach K, Truscott SM, Abate G, Sakala IG, Edwards KM, Buddy Creech C, et al. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children. *Journal of infectious diseases* 2011; 204(6):845-853

#### TLAIV vs PBO

**Belshe 1998** Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *New England journal of medicine* 1998; 338(20):1405-1412

**Belshe 2000** Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *Journal of pediatrics* 2000; 136(2):168-175

**Belshe 2000a** Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5 Suppl):S66-71

**Bergen 2004** Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, Walker R, Hessel C, Cordova J, Mendelman PM. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(2 SUPPL.):138-144

**Bracco 2009** Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, Small MG, Gruber WC, Forrest BD. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(5):365-371

**Breiman 2009** Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, Lagos R, Borja-Tabora C, Lanata CF, Londoño JA, Lum LC, Rappaport R, Razmpour A, et al. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine* 2009; 27(40):5472-5479



- Forrest 2008** Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rappaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(7):1042-1053
- Tam 2007** Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, Lee BW, Qian Y, Samakoses R, Lolekha S, et al. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatric infectious disease journal* 2007; 26(7):619-628
- Vesikari 2006** Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006; 118(6):2298-2312
- Vesikari 2006a** Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainionpää R, Salmi A, Saville MK, Cho I, Razmpour A, Rappaport R, et al. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatric infectious disease journal* 2006; 25(7):590-595
- Zangwill 2001** Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, Marcy SM, Partridge S, Chiu CY, Jing J, Chang SJ, Cho I, Ward JI. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(8):740-746
- publikacje prezentujące dodatkowe dane**
- Ambrose 2014** Ambrose CS, Antonova EN. The healthcare and societal burden associated with influenza in vaccinated and unvaccinated European and Israeli children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(4):569-575
- Ambrose 2014a** Ambrose CS, Wu X, Caspard H, Belshe RB. Efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza illness in children as a function of illness severity. *Vaccine* 2014
- Belshe 2008** Belshe RB, Ambrose CS, Yi T. Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2-7 years of age. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 4:D10-6
- Block 2009** Block SL, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of a single dose of live attenuated influenza vaccine in previously unvaccinated children: a post hoc analysis of three studies of children aged 2 to 6 years. *Clin Ther* 2009; 31(10):2140-2147
- Block 2011** Block SL, Heikkinen T, Toback SL, Zheng W, Ambrose CS. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(3):203-207
- Heikkinen 2013** Heikkinen T, Block SL, Toback SL, Wu X, Ambrose CS. Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(6):669-674
- Piedra 2002** Piedra PA, Yan L, Kotloff K, Zangwill K, Bernstein DI, King J, Treanor J, Munoz F, Wolff M, Cho I, et al. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics* 2002; 110(4):662-672
- Badania bez randomizacji – wyniki dla QLAIV**
- Baxter 2017** Baxter R, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Caspard H, Ambrose CS. Safety of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in subjects aged 2–49 years. *Vaccine* 2017; 35(9):1254-1258
- Baum 2020** Baum U, Kulathinal S, Auranen K, Nohynek H. Effectiveness of 2 Influenza Vaccines in Nationwide Cohorts of Finnish 2-Year-Old Children in the Seasons 2015–2016 Through 2017–2018. *Clin Infect Dis* 2020; 71(8):e255-e261
- Boddington 2019** Boddington N L, Warburton F, Zhao H, Andrews N, Ellis J, Donati M, Pebody R G. Influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed

- influenza in children in England in the 2015-2016 influenza season - a test-negative case-control study. *Epidemiol Infect* 2019; 147:e201
- Buchan 2018** Buchan S A, Booth S, Scott A N, Simmonds K A, Svenson L W, Drews S J, Russell M L, Crowcroft N S, Loeb M, Warshawsky B F, Kwong J C. Effectiveness of Live Attenuated vs Inactivated Influenza Vaccines in Children During the 2012-2013 Through 2015-2016 Influenza Seasons in Alberta, Canada: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) Study. *JAMA Pediatr* 2018; 172(9):e181514
- Caspard 2016** Caspard H, Gaglani M, Clipper L, Belongia EA, McLean HQ, Griffin MR, Talbot HK, Poehling KA, Peters TR, Veney N, Ambrose CS. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2-17 years of age in 2013-2014 in the United States. *Vaccine* 2016; 34(1):77-82
- Caspard 2018** Caspard H, Steffey A, Mallory RM, Ambrose CS. Evaluation of the safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children and adolescents with asthma and high-risk conditions: a population-based prospective cohort study conducted in England with the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open* 2018; 8(12):e023118
- Chung 2019** Chung J R, Flannery B, Ambrose C S, Begue R E, Caspard H, DeMarcus L, Fowlkes A L, Kersellius G, Steffens A, Fry A M. Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness. *Pediatrics* 2019
- Cross 2020** Cross J W, Joy M, McGee C, Akinyemi O, Gatenby P, de Lusignan S. Adverse events of interest vary by influenza vaccine type and brand: Sentinel network study of eight seasons (2010-2018). *Vaccine* 2020; 38(22):3869-3880
- DeMarcus 2016** DeMarcus LS, Parns TA, Thervil JW. The DoD global, laboratory-based, influenza surveillance program: summary for the 2013-2014 influenza season. *MSMR*. 2016;23(3):2-5
- DRIVE 2018/2019** Projekt DRIVE. Sezon 2018/2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2018-19-season/>. Data ostatniego dostępu: 25.02.2021
- DRIVE 2019/2020** Projekt DRIVE. Sezon 2019/2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2019-20-season/>. Data ostatniego dostępu: 25.02.2021
- Fowlkes 2015** Fowlkes A, Steffens A, Temte J, et al; Influenza Incidence Surveillance Project Working Group. Incidence of medically attended influenza during pandemic and post-pandemic seasons through the Influenza Incidence Surveillance Project, 2009-13. *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):709-718
- Gaglani 2016** Gaglani M, Pruszynski J, Murthy K, Clipper L, Robertson A, Reis M, Chung JR, Piedra PA, Avadhanula V, Nowalk MP, Zimmerman RK, Jackson ML, Jackson LA, Petrie JG, Ohmit SE, Monto AS, McLean HQ, Belongia EA, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness Against 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Differed by Vaccine Type During 2013-2014 in the United States. *J Infect Dis* 2016; 213(10):1546-1556
- Haber 2015** Haber P, Moro PL, Cano M, Lewis P, Stewart B, Shimabukuro TT. Post-licensure surveillance of quadrivalent live attenuated influenza vaccine United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 2013-June 2014. *Vaccine* 2015; 33(16):1987-1992
- Jackson 2017** Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, Phillips CH, Benoit J, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ, Galgani M, Murthy K, Zimmerman R, Nowalk MP, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015-2016 Season. *N Engl J Med*. 2017 August 10; 377(6): 534-543. doi:10.1056/NEJMoa1700153
- King 2018** King JP, McLean HQ, Meece JK, Levine MZ, Spencer SM, Flannery B, Belongia EA. Vaccine failure and serologic response to live attenuated and inactivated influenza vaccines in children during the 2013-2014 season. *Vaccine* 2018; 36(9):1214-1219

- Mallory 2018** Mallory R M, Yu J, Kameo S, Tanaka M, Rito K, Itoh Y, Dubovsky F. The safety and efficacy of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in Japanese children aged 2-18 years: results of two phase 3 studies. *Influenza and other Respiratory Viruses* 2018; 12(4):438-445
- McLean 2017** McLean HQ, Caspard H, Griffin MR, Poehling KA, Gaglani M, Belongia EA, Talbot HK, Peters TR, Murthy K, Ambrose CS. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children during the 2014-2015 season. *Vaccine* 2017; 35(20):2685-2693
- McNaughton 2016** McNaughton R, Lynn E, Osborne V, Coughtrie A, Layton D, Shakir S. Safety of Intranasal Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (QLAIV) in Children and Adolescents: A Pilot Prospective Cohort Study in England. *Drug Saf* 2016; 39(4):323-333
- Nohynek 2016** Nohynek H, Baum U, Syrjanen R, Ikonen N, Sundman J, Jokinen J. Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds - a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16. *Euro Surveill* 2016; 21(38)
- Ohmit 2016** Ohmit S E, Petrie J G, Malosh R E, Johnson E, Truscon R, Aaron B, Martens C, Cheng C, Fry A M, Monto A S. Substantial Influenza Vaccine Effectiveness in Households With Children During the 2013-2014 Influenza Season, When 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Predominated. *J Infect Dis* 2016; 213(8):1229-1236
- Pebody 2015** Pebody R, Warburton F, Andrews N, Ellis J, von Wissmann B, Robertson C, Yonova I, Cottrell S, Gallagher N, Green H, Thompson C, Galiano M, Marques D, Gunson R, Reynolds A, Moore C, Mullett D, Pathirannehelage S, Donati M, Johnston J, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 end of season results. *Euro Surveill* 2015; 20(36)
- Pebody 2016** Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Johnston J, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Byford R, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Pathirannehelage S, Donati M, Moore C, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. *Euro Surveill* 2016; 21(38)
- Pebody 2017** Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Correa A, Moore C, Sartaj M, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. End-of-season influenza vaccine effectiveness in adults and children, United Kingdom, 2016/17. *Euro Surveill* 2017; 22(44)
- Pebody 2017a** Pebody R, Sile B, Warburton F, Sinnathamby M, Tsang C, Zhao H, Ellis J, Andrews N. Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season. *Euro Surveill* 2017; 22(4)
- Pebody 2019** Pebody R, Djennad A, Ellis J, Andrews N, Marques D F P, Cottrell S, Reynolds A J, Gunson R, Galiano M, Hoschler K, Lackenby A, Robertson C, O'Doherty M, Sinnathamby M, Panagiotopoulos N, Yonova I, Webb R, Moore C, Donati M, Sartaj M, Shepherd S J, McMenamin J, de Lusignan S, Zambon M. End of season influenza vaccine effectiveness in adults and children in the United Kingdom in 2017/18. *Euro Surveill* 2019; 24(31)
- Pebody 2020** Pebody R G, Whitaker H, Ellis J, Andrews N, Marques D F P, Cottrell S, Reynolds A J, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Lackenby A, Robertson C, O'Doherty M G, Owens K, Yonova I, Shepherd S J, Moore C, Johnston J, Donati M, McMenamin J, de Lusignan S, Zambon M. End of season influenza vaccine effectiveness in primary care in adults and children in the United Kingdom in 2018/19. *Vaccine* 2020; 38(3):489-497

- Pebody 2020a*** Pebody R G, Zhao H, Whitaker H J, Ellis J, Donati M, Zambon M, Andrews N. Effectiveness of influenza vaccine in children in preventing influenza associated hospitalisation, 2018/19, England. *Vaccine* 2020; 38(2):158-164
- PHE 2018*** Public Health England 2018. Influenza vaccine effectiveness (VE) in adults and children in primary care in the United Kingdom (UK): provisional end-of season results 2017-18
- Poehling 2018*** Poehling KA, Caspard H, Peters TR, Belongia EA, Congeni B, Gaglani M, Griffin MR, Irving SA, Kavathekar PK, McLean HQ, Naleway AL, Ryan K, Keipp Talbot H, Ambrose CS. 2015-2016 vaccine effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children in the United States. *Clin Infect Dis* 2018; 66(5):665-672
- Simpson 2020*** Simpson C R, Lone N I, Kavanagh K, Englishby T, Robertson C, McMenamin J, Von Wissman B, Vasileiou E, Butler C, Ritchie L D, Gunson R, Schwarze J, Sheikh A. Vaccine effectiveness of live attenuated and trivalent inactivated influenza vaccination in 2010/11 to 2015/16: The sive ii record linkage study. *Health Technology Assessment* 2020; 24(67):1-92
- Stockwell 2017*** Stockwell MS, Broder KR, Lewis P, Jakob K, Iqbal S, Fernandez N, Sharma D, Barrett A, LaRussa P. Assessing fever frequency after pediatric live attenuated versus inactivated influenza vaccination. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6(3):e7-e14
- Stockwell 2017a*** Stockwell MS, Marchant CD, Wodi AP, Barnett ED, Broder KR, Jakob K, Lewis P, Kattan M, Rezendes AM, Barrett A, Sharma D, Fernandez N, LaRussa P. A multi-site feasibility study to assess fever and wheezing in children after influenza vaccines using text messaging. *Vaccine* 2017; 35(50):6941-6948
- Stuurman 2020*** Stuurman A L, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine* 2020; 38(41):6455-6463
- Valdin 2017*** Valdin H L, Begue R E. Influenza vaccines effectiveness 2013-14 through 2015-16, a test-negative study in children. *Vaccine* 2017; 35(33):4088-4093
- Zimmerman 2016*** Zimmerman R K, Nowalk M P, Chung J, Jackson M L, Jackson L A, Petrie J G, Monto A S, McLean H Q, Belongia E A, Gaglani M, Murthy K, Fry A M, Flannery B. 2014-2015 Influenza Vaccine Effectiveness in the United States by Vaccine Type. *Clin Infect Dis* 2016; 63(12):1564-1573

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

Ambrose CS, Bright H, Mallory R. Letter to the editor: Potential causes of the decreased effectiveness of the influenza A(H1N1)pdm09 strain in live attenuated influenza vaccines. *Euro Surveill* 2016; 21(45)

Ambrose CS, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB, Ashkenazi S. The safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in young children with asthma or prior wheezing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(10):2549-2557

Ambrose CS, Wu X, Belshe RB. The efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children as a function of time postvaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(9):806-811

Ambrose CS, Wu X, Jones T, Mallory RM. The role of nasal IgA in children vaccinated with live attenuated influenza vaccine. *Vaccine* 2012; 30(48):6794-6801

Ambrose CS, Wu X, Knuf M, Wutzler P. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine* 2012; 30(5):886-892

Ambrose CS, Yi T, Falloon J. An integrated, multistudy analysis of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children aged 2-17 years. *Influenza and other respiratory viruses* 2011; 5(6):389-397

Anderson EL, Newman FK, Maassab HF, Belshe RB. Evaluation of a cold-adapted influenza B/Texas/84 reassortant virus (CRB-87) vaccine in young children. *Journal of clinical microbiology* 1992; 30(9):2230-2234

Barron MA, Frank DN, Claypool D, Ir D, Ning MF, Curtis D, Weinberg A. Antibody responses to influenza A H1N1 vaccine compared to the circulating strain in influenza vaccine recipients during the 2013/2014 season in North America. *J Clin Virol* 2016; 83:56-60

Baxter RP, Lewis N, Fireman B, Hansen J, Klein NP, Ortiz JR. Live Attenuated Influenza Vaccination Before 3 Years of Age and Subsequent Development of Asthma: A 14-year Follow-up Study. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(5):383-386

Belshe RB, Coelingh K, Ambrose CS, Woo JC, Wu X. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine* 2010; 28(9):2149-2156

Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, Treanor J, Zangwill K, Hayden FG, Bernstein DI, et al. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *Journal of infectious diseases* 2000; 181(3):1133-1137

Belshe RB, Gruber WC. Safety, efficacy and effectiveness of cold-adapted, live, attenuated, trivalent, intranasal influenza vaccine in adults and children. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356(1416):1947-1951

Belshe RB, Swierkosz EM, Anderson EL, Newman FK, Nugent SL, Maassab HF. Immunization of infants and young children with live attenuated trivalent cold-recombinant influenza A H1N1, H3N2, and B vaccine. *J Infect Dis* 1992; 165(4):727-732

Belshe RB, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Infl Other Respir Viruses* 2010; 4(3):141-145

Opracowanie wtórne - list do redakcji, w którym przedyskutowano przyczyny obniżonej efektywności szczepionek LAIV w USA w sezonach 2013/2014 i 2015/2016

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc z opublikowanych badań RCT w podgrupie dzieci z astmą i świsztami oddechowymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza efektywności szczepienia LAIV w funkcji czasu od zaszczepienia, wykonana na podstawie danych z opublikowanych wcześniej badań z randomizacją

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena efektywności szczepienia przeciwko grypie na podstawie zmian w odpowiedzi immunologicznej (przeciwciała klasy IgA) śluzówki nosa u pacjentów, u których wystąpiła lub nie wystąpiła grypa po szczepieniu; ocenę wykonano na podstawie połączonych danych z trzech opublikowanych już wcześniej badań klinicznych

Opracowanie wtórne - metaanaliza 9 badań RCT oceniających efektywność LAIV (vs placebo lub TIV) u dzieci w wieku 2-17 lat

Opracowanie wtórne - publikacja prezentuje ocenę bezpieczeństwa szczepionek LAIV zawierających określony szczep wirusa (Ann Arbor) na podstawie danych z opublikowanych już wcześniej badań klinicznych w populacji dzieci w wieku 2-17 lat

Nieodpowiednia interwencja - pacjenci otrzymali szczepionkę zawierającą jedynie antygeny przeciwko szczepowi B wirusa grypy (klony zawierające geny oraz białka dwóch różnych szczepów wirusa B)

Nieprawidłowa populacja - badanie przeprowadzone w populacji osób w wieku 2-25 lat: w grupie HIV(+) 10 osoby miały <9 lat (22,2%), mediana wieku 18 (IQR: 10; 23) lat, a w grupie HIV(-) 22 osoby miały <9 lat (40%), mediana wieku 10 (IQR: 7; 14) lat, nie przedstawiono wyników w podgrupach wiekowych; ocena odpowiedzi wobec szczepów wirusa krążących w sezonie 2013/2014

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wpływu szczepienia LAIV dzieci poniżej 35 miesiąca życia na ryzyko rozwoju astmy w dalszym okresie życia (ocena w okresie obserwacji 14 lat)

Opracowanie wtórne - ocena efektywności LAIV u dzieci na podstawie analizy 7 badań RCT prowadzonych w populacji dzieci; nie podano informacji o przeszukanych bazach danych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc - ocena korelacji wyjściowych parametrów immunologicznych z efektywnością późniejszego szczepienia przeciw grypie, na podstawie wyników badania *Belshe 1998*

Opracowanie wtórne - ocena bezpieczeństwa, skuteczności i efektywności szczepionki TLAIW u dzieci i dorosłych - przegląd najnowszych badań klinicznych dostępnych w momencie publikacji opracowania (2001)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena korelacji seroprotekcji uzyskanej po szczepieniu trójwartenną szczepionką przeciw grupie (w odniesieniu do placebo) z ryzykiem późniejszego zachorowania na grype, badanie RCT oceniało dzieci w wieku 6 miesięcy do 13 lat

Nieprawidłowy rodzaj badania - analiza post-hoc - ocena bezpieczeństwa, skuteczności i efektywności szczepionki TLAIW u dzieci w wieku 6 miesięcy do 17 lat w porównaniu do placebo i TIV;

Block SL, Reisinger KS, Hultquist M, Walker RE. Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(11):4001-4008

Boyce TG, Gruber WC, Coleman-Dockery SD, Sannella EC, Reed GW, Wolff M, Wright PF. Mucosal immune response to trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine in children. *Vaccine* 1999; 18(1-2):82-88

Brickley EB, Wright PF, Khalek A, Neuzil KM, Ortiz JR, Rudenko L, Levine MZ, Katz JM, Brooks WA. The effect of pre-existing immunity on virus detection and immune responses in a phase II randomized trial of a Russian-backbone live attenuated influenza vaccine in Bangladeshi children. *Clin Infect Dis* 2018

Brooks WA, Zaman K, Lewis KD, Ortiz JR, Goswami D, Feser J, Sharmeen AT, Nahar K, Rahman M, Rahman MZ, Barin B, Yunus M, Fry AM, Bresee J, Azim T, Neuzil KM. Efficacy of a Russian-backbone live attenuated influenza vaccine among young children in Bangladesh: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health* 2016; 4(12):e946-e954

Chung J R, Flannery B, Thompson M G, Gaglani M, Jackson M L, Monto A S, Nowalk M P, Talbot H K, Treanor J, Belongia E A, Murthy K, Jackson L A, Petrie J G, Zimmerman R K, Griffin M R, McLean H Q, Fry A M. Seasonal Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine. *Pediatrics* 2016; 137(2):e20153279

Clements ML, Makhene MK, Karron RA, Murphy BR, Steinhoff MC, Subbarao K, Wilson MH, Wright PF. Effective immunization with live attenuated influenza A virus can be achieved in early infancy. *J INFECT DIS* 1996; 173(1):44-51

Cole KS, Martin JM, Horne WT, Lin CJ, Nowalk MP, Alcorn JF, Zimmerman RK. Differential gene expression elicited by children in response to the 2015-16 live attenuated versus inactivated influenza vaccine. *Vaccine* 2017; 35(49 Pt B):6893-6897

Daley MF, Clarke CL, Glanz JM, Xu S, Hambidge SJ, Donahue JG, Nordin JD, Klein NP, Jacobsen SJ, Naleway AL, Jackson ML, Lee G, Duffy J, Weintraub E. The safety of live attenuated influenza vaccine in children and adolescents 2 through 17 years of age: A Vaccine Safety Datalink study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27(1):59-68

Gerlier L, Lamotte M, Dos Santos Mendes S, Damm O, Schwehm M, Eichner M. Estimates of the Public Health Impact of a Pediatric Vaccination Program Using an Intranasal Tetravalent Live-Attenuated Influenza Vaccine in Belgium. *Paediatr Drugs* 2016; 18(4):303-318

Gerlier L, Lamotte M, Greneche S, Lenne X, Carrat F, Weil-Olivier C, Damm O, Schwehm M, Eichner M. Assessment of Public Health and Economic Impact of Intranasal Live-Attenuated Influenza Vaccination of Children in France Using a Dynamic Transmission Model. *Appl Health Econ Health Policy* 2017; 15(2):261-276

Gould PS, Easton AJ, Dimmock NJ. Live Attenuated Influenza Vaccine contains Substantial and Unexpected Amounts of Defective Viral Genomic RNA. *Viruses* 2017; 9(10)

Hardelid P, Ghebremichael-Weldeselassie Y, Whitaker H, Rait G, Gilbert R, Petersen I. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine in preventing amoxicillin prescribing in preschool children: a self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother* 2017

Hoschler K, Southern J, Thompson C, Warburton F, Andrews NJ, Miller E, Zambon M. Responses to live attenuated influenza vaccine in

uwzględniono badania *Belshe 1998, Belshe 2007, Ashkenazi 2006, Fleming 2008* - brak dodatkowych wyników w stosunku do pierwotnych publikacji tych badań

Nieprawidłowy komparator - badanie uwzględniało osoby w wieku 5-49 lat (przedstawiono oddzielne wyniki dla populacji 5-8 lat), porównywano dwa rodzaje żywej trójwalentnej szczepionki atenuowanej, różniące się sposobem przechowywania (mrożona lub *cold-adapted*)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena immunogenności w zakresie IgA oraz odpowiedzi błony śluzowej nosa i gardła u dzieci w wieku 15-71 miesięcy w ramach badania RCT porównującego TLAIW z PBO; nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa oraz skuteczności szczepienia w zakresie ryzyka zachorowania na grypę

Nieodpowiednia interwencja - proces produkcji szczepionki oparty na wykorzystaniu linii macierzystego wirusa (Master Donor Strains) pochodzącego z tzw. linii wirusów rosyjskich (tzw. "Russian-backbone", szczepy A/Leningrad/17 oraz B/USSR/60), zamiast stosowanych w ocenianej szczepionce linii Ann Arbor

Nieodpowiednia interwencja - proces produkcji szczepionki oparty na wykorzystaniu linii macierzystego wirusa (Master Donor Strains) pochodzącego z tzw. linii wirusów rosyjskich (tzw. "Russian-backbone", szczepy A/Leningrad/17 oraz B/USSR/60), zamiast stosowanych w ocenianej szczepionce linii Ann Arbor

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie przedstawia zbiorczo efektywność szczepionki LAIV u dzieci w wieku 2-17 lat w trakcie sezonów grypowych w USA; dane dla szczepionki QLAIV pochodzą tylko z sezonu 2013-2014, dla którego dane uwzględnione są w nowszej analizie, prezentującej wyniki VE dla sezonów 2013-2014 do 2015-2016 - badanie *Chung 2019*

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano monowalentną szczepionkę (szczep A/Kawasaki/86) u dzieci w wieku 2-36 miesięcy

Brak poszukiwanych punktów końcowych - porównanie ekspresji genów związanych z odpornością na grypę u dzieci w wieku 3-17 lat otrzymujących szczepionki czterowalentne: żywe atenuowane oraz inaktywowane

Nieodpowiedni rodzaj badania - ocena bezpieczeństwa szczepionki TLAIW w dużej kohorcie pacjentów, na podstawie bazy danych przechowującej informacje o bezpieczeństwie szczepionek - badanie oceniało szczepionkę trójwalentną i nie było próbą RCT, dlatego zostało wykluczone z niniejszego raportu

Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza ekonomiczna oceniająca wpływ szczepienia przeciw grypie na zdrowie publiczne w Belgii, wykorzystująca model uwzględniający szczepionki cztero- i trójwalentne

Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza ekonomiczna oceniająca wpływ szczepienia przeciw grypie na zdrowie publiczne we Francji

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia wyniki analizy genomu wirusów wchodzących w skład szczepionki LAIV, w celu identyfikacji uszkodzeń DNA mogących przekładać się na efektywność szczepienia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wpływu LAIV na liczbę przepisywanych dawek amoksyliny dzieciom w wieku przedszkolnym

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające szczepionkę Fluenz Tetra u dzieci w wieku 5-17 lat, nie



- children vaccinated previously with Pandemrix (ASO3B adjuvanted pandemic A/H1N1pdm09). *Vaccine* 2018; 36(21):3034-3040
- Jaiwong C, Siripipattanamongkol N, Ngamphaiboon J. Effects of influenza vaccine in children with moderate to severe allergic rhinitis. *J Med Assoc Thailand* 2017; 100(11):1189-1195
- Kulkarni P S, Agarkhedkar S, Lalwani S, Bavdekar A R, Jog S, Raut S K, Parulekar V, Agarkhedkar S, Palkar S, Mangrulkar S. Effectiveness of an Indian-made attenuated influenza A(H1N1)pdm 2009 vaccine: a case control study. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(3):566-571
- Kwong JC, Pereira JA, Quach S, Pellizzari R, Dusome E, Russell ML, Hamid JS, Feinberg Y, Winter AL, Gubbay JB, et al. Randomized evaluation of live attenuated vs. inactivated influenza vaccines in schools (RELATIVES) cluster randomized trial: pilot results from a household surveillance study to assess direct and indirect protection from influenza vaccination. *Vaccine* 2015; 33(38):4910-4915
- Kwong JC, Pereira JA, Quach S, Pellizzari R, Dusome E, Russell ML, Hamid JS, Feinberg Y, Winter AL, Gubbay JB, et al. Randomized evaluation of live attenuated vs. inactivated influenza vaccines in schools (RELATIVES) pilot study: a cluster randomized trial. *Vaccine* 2015; 33(4):535-541
- Levin MJ, Song LY, Fenton T, Nachman S, Patterson J, Walker R, Kemble G, Allende M, Hultquist M, Yi T, et al. Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children. *Vaccine* 2008; 26(33):4210-4217
- Levine M Z, Martin J M, Gross F L, Jefferson S, Cole K S, Archibald C A, Nowalk M P, Susick M, Moehling K, Spencer S, Chung J R, Flannery B, Zimmerman R K. Neutralizing Antibody Responses to Antigenically Drifted Influenza A(H3N2) Viruses among Children and Adolescents following 2014-2015 Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2016; 23(10):831-839
- Lewis KDC, Ortiz JR, Rahman MZ, Levine MZ, Rudenko L, Wright PF, Katz JM, Dally L, Rahman M, Isakova-Sivak I, Ilyushina NA, Matyushenko V, Fry AM, Lindstrom ST, Bresee JS, Brooks WA, Neuzil KM. Immunogenicity and viral shedding of Russian-backbone seasonal trivalent, live-attenuated influenza vaccine in a phase II randomized placebo-controlled trial among pre-school aged children in urban Bangladesh. *Clin Infect Dis* 2018
- Loeb M, Russell ML, Manning V, Fonseca K, Earn DJ, Horsman G, Chokani K, Vooght M, Babiuk L, Schwartz L, et al. Live Attenuated Versus Inactivated Influenza Vaccine in Hutterite Children: a Cluster Randomized Blinded Trial. *Annals of internal medicine* 2016; 165(9):617-624
- Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Wolff M, Mendelman PM, Fast PE, Belshe RB. Estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multi-center vaccine trial: implications for influenza epidemic control. *Vaccine* 2000; 18(18):1902-1909
- Martin JM, Avula R, Nowalk MP, Lin CJ, Horne WT, Chandran UR, Nagg JP, Zimmerman RK, Cole KS, Alcorn JF. Inflammatory Mediator Expression Associated With Antibody Response Induced by Live Attenuated vs Inactivated Influenza Virus Vaccine in Children. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(11):ofy277
- McLean H Q, Caspard H, Griffin M R, Gaglani M, Peters T R, Poehling K A, Ambrose C S, Belongia E A. Association of Prior Vaccination With Influenza Vaccine Effectiveness in Children Receiving Live Attenuated or Inactivated Vaccine. *JAMA Netw Open* 2018; 1(6):e183742
- Mendelman PM, Cordova J, Cho I. Safety, efficacy and effectiveness of the influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live, cold-adapted (CAIV-T) in healthy children and healthy adults. *Vaccine* 2001; 19(17-19):2221-2226
- przedstawiono informacji o skuteczności i bezpieczeństwie szczepienia, a jedynie o immunogenności
- Nieodpowiednia interwencja - pacjenci otrzymywali domięśniową inaktywowaną szczepionkę czterowalentną; badanie bez randomizacji oceniające efektywność szczepienia u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa
- Nieodpowiednia interwencja - szczepionka monowalentna przeciw wirusowi grypy A/H1N1 pdm09, produkowana lokalnie w Indiach na bazie rosyjskich szczepów wirusa
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie oceniające szczepionki trójwalentne LAIV oraz TIV, randomizacja występowała na poziomie szkół/gospodarstw domowych, a nie pojedynczych pacjentów; badanie RELATIVES
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie oceniające szczepionki trójwalentne LAIV oraz TIV, randomizacja występowała na poziomie gospodarstw domowych, a nie pojedynczych pacjentów; badanie RELATIVES
- Nieodpowiednia populacja - dzieci z zakażeniem HIV w wieku 5-18 lat, podczas terapii przeciwretrowirusowej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano immunogenność szczepionek QLAIV stosowanych w sezonie 2014-2015 nie wobec szczepów wirusa nie zawartych w szczepionce, ale wobec wykazujących dryft genetyczny wobec tych szczepów
- Nieodpowiednia interwencja - proces produkcji szczepionki oparty na wykorzystaniu linii macierzystego wirusa (Master Donor Strains) pochodzącego z tzw. linii wirusów rosyjskich (tzw. "Russian-backbone", szczepy A/Leningrad/17 oraz B/USSR/60), zamiast stosowanych w ocenianej szczepionce linii Ann Arbor
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie oceniające efektywność szczepionek trójwalentnych (żywych oraz inaktywowanych) wśród kolonii huteryckich - randomizacja klastrowa na poziomie poszczególnych kolonii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *Belshe 1998*; ocena heterogeniczności między ośrodkami biorącymi udział w badaniu - punkt nie wykorzystywany w analizie; ponadto pozostałe dane z publikacji zostały przedstawione w podstawowych publikacjach do tego badania
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena immunogenności wg niestandardowych kryteriów (związanych z ekspresją genów) i dodatkowo ocena korelacji wyników z odpowiedzią komórkową stężeniem cytokin
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja ocenia wpływ wcześniejszego szczepienia na efektywność szczepionki w populacji osób uwzględnionych w ramach badań ICICLE, opisanych w uwzględnionej publikacji *Chung 2019*
- Opracowanie wtórne - raport podsumowuje dane dotyczące bezpieczeństwa, skuteczności i efektywności szczepienia przeciw grypie u zdrowych dzieci i dorosłych w badaniach klinicznych prowadzonych od 1995 roku przez Aviron i National Institutes of Health

Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: The pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(8):733-740

Pebody R G, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Thompson C, Wissmann B V, Green H K, Cottrell S, Johnston J, De Lusignan S, Moore C, Gunson R, Robertson C, McMenamin J, Zambon M. Low effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 mid-season results. *Euro-surveillance* 2015; 20(5):1-7

Rose M A, Stoeremann J, Bittner-Brewe J, Rosewich M, Eickmeier O, Schulze J. Effectiveness, tolerability and patient satisfaction of paediatric live-attenuated influenza immunization (LAIV) in routine-care in Germany: A case-control-study. *Trials in Vaccinology* 2013; 2(1):49-52

Rotrosen E, Zaman K, Feser J, Ortiz JR, Goswami D, Sharmeen AT, Rahman M, Lewis KDC, Rahman MZ, Barin B, Brooks WA, Neuzil KM. Influenza among Young Children in Bangladesh: Clinical Characteristics and Outcomes from a Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2017; 65(11):1914-1920

Rudenko LG, Lonskaya NI, Klimov AI, Vasilieva RI, Ramirez A. Clinical and epidemiological evaluation of a live, cold-adapted influenza vaccine for 3-14-year-olds. *Bull World Health Organ* 1996; 74(1):77-84

Sasaki S, Jaimes MC, Holmes TH, Dekker CL, Mahmood K, Kemble GW, Arvin AM, Greenberg HB. Comparison of the influenza virus-specific effector and memory B-cell responses to immunization of children and adults with live attenuated or inactivated influenza virus vaccines. *J Virol* 2007; 81(1):215-228

Tanaka Y, Ueda K, Miyazaki C, Nakayama M, Kusuhara K, Okada K, Tokugawa K, Shibata R, Nishima S, Yamane N, et al. Trivalent cold recombinant influenza live vaccine in institutionalized children with bronchial asthma and patients with psychomotor retardation. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(7):600-605

Thors V, Christensen H, Morales-Aza B, Vipond I, Muir P, Finn A. The Effects of Live Attenuated Influenza Vaccine on Nasopharyngeal Bacteria in Healthy 2 to 4 Year Olds. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(12):1401-1409

Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ (clinical research ed)* 2015; 351:h6291

Weinberg A, Curtis D, Ning MF, Claypool DJ, Jalbert E, Patterson J, Frank DN, Ir D, Armon C. Immune responses to circulating and vaccine viral strains in HIV-infected and uninfected children and youth who received the 2013/2014 quadrivalent live-attenuated influenza vaccine. *Front Immunol* 2016; 7(APR)

Weinberg A, Song LY, Fenton T, Nachman SA, Read JS, Patterson-Bartlett J, Levin MJ. T cell responses of HIV-infected children after administration of inactivated or live attenuated influenza vaccines. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; 26(1):51-59

Weinberg A, Song LY, Walker R, Allende M, Fenton T, Patterson-Bartlett J, Nachman S, Kemble G, Yi TT, Defechereux P, et al. Anti-influenza serum and mucosal antibody responses after administration of live attenuated or inactivated influenza vaccines to HIV-infected children. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2010; 55(2):189-196

Nieprawidłowa interwencja - w badaniu stosowano żywą atenuowaną szczepionkę monowalentną, a w drugiej grupie inaktywowaną szczepionkę (w pierwszym roku dwuwalentną, a w kolejnych latach trzywartentną), dodatkowa analiza w podgrupie pacjentów <16 roku życia z badania RCT prowadzonego w okresie 5 lat

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie przedstawia wyniki skuteczności szczepienia przeciw grypie w trakcie sezonu 214/2015 w Wielkiej Brytanii - do raportu włączono dane na temat skuteczności w Wielkiej Brytanii na końcu wspomnianego sezonu grypowego zamieszczone w publikacji *Pebody 2015*

Nieprawidłowy rodzaj badania - porównanie LAIV z TIV w ramach badania kohortowego bez randomizacji (dla takiego porównania do raportu włączano tylko badania RCT)

Nieprawidłowa interwencja - proces produkcji szczepionki oparty na wykorzystaniu linii macierzystego wirusa (Master Donor Strains) pochodzącego z tzw. linii wirusów rosyjskich (tzw. "Russian-bakc-bone", szczepy A/Leningrad/134/47/57 i B/USSRI69/60), zamiast stosowanych w ocenianej szczepionce linii Ann Arbor

Nieprawidłowa interwencja - proces produkcji szczepionki oparty na wykorzystaniu linii macierzystego wirusa (Master Donor Strains) pochodzącego z tzw. linii wirusów rosyjskich (tzw. "Russian-bakc-bone", szczepy A/Leningrad/134/47/57 i B/USSRI69/60), zamiast stosowanych w ocenianej szczepionce linii Ann Arbor

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena immunogenności odpowiedzi limfocytów B u dzieci w wieku 6 miesięcy do 9 lat w ramach badania RCT porównującego TLAIIV z TIV; nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa oraz skuteczności szczepienia w zakresie ryzyka zachorowania na grypę

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uczestniczyli dzieci chore na astmę, w średnim wieku 10,1 (SD: 2,5) lat w grupie TLAIIV (N=20) oraz 10,4 (SD: 2,5) lat w grupie PBO (N=25); brak wyników dla dzieci w wieku 2-5 lat

Brak poszukiwanych punktów końcowych - brak oceny bezpieczeństwa, skuteczności, immunogenności szczepionki TLAIIV; ocena zmiany gęstości kolonizacji bakteryjnej związanej ze szczepieniem TLAIIV

Nieodpowiednia populacja - do badania włączano dzieci (2-18 lat) ze stwierdzoną alergią na białka jaja kurzego potwierdzoną przez lekarza, z reakcją anafilaktyczną na białka jaja kurzego lub ciężką, ale stabilną astmą w wywiadzie - zgodnie z *ChPL Fluenz Tetra 2020* ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja) na jaja lub białka jaja kurzego (np. albuminę jaja kurzego) jest przeciwwskazaniem do podania szczepionki

Nieprawidłowa populacja - badanie przeprowadzone w populacji osób w wieku 2-25 lat: w grupie HIV(+) 10 osoby miały <9 lat (22,2%), mediana wieku 18 (IQR: 10; 23) lat, a w grupie HIV(-) 22 osoby miały <9 lat (40%), mediana wieku 10 (IQR: 7; 14) lat, nie przedstawiono wyników w podgrupach wiekowych; ocena różnic bezpieczeństwa i immunogenności QLAIV w grupach osób HIV(+) i HIV(-)

Nieodpowiednia populacja - badanie uwzględniło dzieci w wieku 5-18 lat zakażone wirusem HIV

Nieodpowiednia populacja - badanie uwzględniło dzieci w wieku 5-18 lat zakażone wirusem HIV



- Zhu W, Higgs BW, Morehouse C, Streicher K, Ambrose CS, Woo J, Kemble GW, Jallal B, Yao Y. A whole genome transcriptional analysis of the early immune response induced by live attenuated and inactivated influenza vaccines in young children. *Vaccine* 2010; 28(16):2865-2876
- Ang J C, Wang B, Wang J F, Zeng P Y F, Krammer F, Ward B J, Russell M L, Loeb M, Miller M S. Comparative immunogenicity of the 2014–2015 Northern Hemisphere trivalent IIV and LAIV against influenza A viruses in children. *Vaccines* 2019; 7(3)
- Brent S E, Pullenayegum E, Russell M L, Loeb M. Effect of seasonal influenza vaccination on influenza symptom severity among children in Hutterite communities: follow-up study of a randomized trial. *Influenza and other Respiratory Viruses* 2020; 14(1):28-36
- Florek K, Mutschler J, McLean H Q, King J P, Flannery B, Belongia E A, Friedrich T C. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity antibody responses to inactivated and live-attenuated influenza vaccination in children during 2014–15. *Vaccine* 2020; 38(8):2088-2094
- Hoschler K, Maharjan S, Whitaker H, Southern J, Okai B, Baldevarona J, Turner P J, Andrews N J, Miller E, Zambon M. Use of traditional serological methods and oral fluids to assess immunogenicity in children aged 2–16 years after successive annual vaccinations with LAIV. *Vaccine* 2020; 38(12):2660-2670
- Jackson D, Pitcher M, Hudson C, Andrews N, Southern J, Ellis J, Höschler K, Pebody R, Turner P J, Miller E, Zambon M. Viral Shedding in Recipients of Live Attenuated Influenza Vaccine in the 2016–2017 and 2017–2018 Influenza Seasons in the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2020; 70(12):2505-2513
- Kawai A T, Li L, Kulldorff M, Vellozzi C, Weintraub E, Baxter R, Belongia E A, Daley M F, Jacobsen S J, Naleway A, Nordin J D, Lee G M. Absence of associations between influenza vaccines and increased risks of seizures, Guillain-Barré syndrome, encephalitis, or anaphylaxis in the 2012–2013 season. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23(5):548-553
- Lee H, Kim H J, Choe Y J, Shin J Y. Signals and trends of Guillain-Barré syndrome after the introduction of live-attenuated vaccines for influenza in the US and South Korean adverse event reporting systems. *Vaccine* 2020; 38(34):5464-5473
- Lewis K D C, Ortiz J R, Rahman M Z, Levine M Z, Rudenko L, Wright P F, Katz J M, Dally L, Rahman M, Isakova-Sivak I, et al. Immunogenicity and Viral Shedding of Russian-Backbone, Seasonal, Trivalent, Live, Attenuated Influenza Vaccine in a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Trial Among Preschool-Aged Children in Urban Bangladesh. *Clinical Infectious Diseases* 2019; 69(5):777-785
- Lindsey B B, Jagne Y J, Armitage E P, Singanayagam A, Sallah H J, Drammeh S, Senghore E, Mohammed N I, Jeffries D, Höschler K, Tregoning J S, Meijer A, Clarke E, Dong T, Barclay W, Kampmann B, de Silva T I. Effect of a Russian-backbone live-attenuated influenza vaccine with an updated pandemic H1N1 strain on shedding and immunogenicity among children in The Gambia: an open-label, observational, phase 4 study. *Lancet Respir Med* 2019; 7(8):665-676
- McLean H Q, King J P, Talley P, Flannery B, Spencer S, Levine M Z, Friedrich T C, Belongia E A. Effect of Previous-Season Influenza Vaccination on Serologic Response in Children During 3 Seasons, 2013–2014 Through 2015–2016. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9(2):173-180
- Ryland J, de Steenhuisen Piters W A, Mina M J, Bogaert D, French N, Ferreira D M. Two Randomized Trials of the Effect of Live Attenuated Influenza Vaccine on Pneumococcal Colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199(9):1160-1163
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - brak oceny bezpieczeństwa, skuteczności, immunogenności; w badaniu oceniano zmiany w genomie indukowane szczepieniem
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie oceniające immunogenność szczepionek trójwalentnych (żywych oraz inaktywowanych) wśród kolonii huteryckich - randomizacja klastrowa na poziomie poszczególnych kolonii; do wykluczonej próby *Loeb 2016*
- Nieodpowiedni rodzaj badania - retrospektywne kohortowe badanie, w którym wykorzystano dane z dwóch wcześniejszych badań (randomizowane próby klastrowe) i porównano szczepionki TLAIW oraz TIV, w populacji dzieci ze środowiska Huterytów (badanie nie było więc próbą RCT porównującą szczepionki TLAIW z TIV)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające szczepionkę QLAIV, w którym przedstawiono tylko informacje na temat jej immunogenności, bez danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie bez randomizacji oceniające szczepionkę Fluenz Tetra, w którym przedstawiono tylko informacje na temat jej immunogenności, bez danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji podano dane odnośnie VE QLAIV, które zostały zaprezentowane we włączonych do raportu publikacjach *Pebody 2017* i *PHE 2018*
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie bez randomizacji, w którym porównano bezpieczeństwo trójwalentnych szczepionek: TLAIW oraz TIV
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia porównanie sygnałów bezpieczeństwa (ze szczególnym uwzględnieniem zespołu Guillain-Barre) z dwóch baz danych monitorujących bezpieczeństwo szczepień (USA oraz Korea Południowa), po prowadzeniu szczepień LAIV - w publikacji nie przedstawiono osobno wyników dla donosowej szczepionki czterowalentnej, stosowanej w populacji dzieci
- Nieodpowiednia interwencja - w publikacji przedstawiono wyniki nad szczepionkami wytworzonymi w oparciu o MDS (master donor strain) z linii wirusów rosyjskich (Russian backbone)
- Nieodpowiednia interwencja - w publikacji przedstawiono wyniki nad szczepionkami wytworzonymi w oparciu o MDS (master donor strain) z linii wirusów rosyjskich (Russian backbone)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie przedstawiające w większości ocenę immunogenności szczepionek LAIV i IIV, podano także informacje na temat nieskuteczności szczepienia (vaccination failure), jednak referowano dane już przytoczone w publikacji *King 2018*, która została uwzględniona w opisie, a część informacji została przedstawiona w sposób, który uniemożliwił określenie u jakiego odsetka chorych otrzymujących LAIV wystąpiła nieskuteczność szczepienia
- Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawia analizę wpływu szczepionki LAIV na kolonizację jamy nosa i gardła bakteriami z grupy pneumokoków - w analizie uwzględniono jedynie osoby dorosłe

- Turner P J, Abdulla A F, Cole M E, Javan R, Gould V, O'Driscoll M E, Southern J, Zambon M, Miller E, Andrews N J, Höschler K, Tregoning J S. Differences in nasal immunoglobulin A responses to influenza vaccine strains after live attenuated influenza vaccine (LAIV) immunization in children. *Clin Exp Immunol* 2020; 199(2):109-118
- Turner P J, Fleming L, Saglani S, Southern J, Andrews N J, Miller E, Adams A, Doyle C, Erlewyn-Lajeunesse M, Fidler K, Gupta A, Hughes S M, Ives A, Jay N, Kansra S, Michaelis L, Moss S, Murray C, Nagakumar P, Roberts G, Seddon P, Sinha I, Stiefel G, Thomas H M. Safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children with moderate to severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020; 145(4):1157-1164.e6
- Wang S, Zheng Y, Jin X, Gan Z, Shao Y, Zhu C, Hu X, Liang Z, Chen Y, Xing B, et al. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in Chinese healthy children aged 3–17 years in one study center of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial, 2016/17 season. *Vaccine* 2020
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające szczepionkę Fluenz Tetra, w którym przedstawiono tylko informacje na temat jej immunogenności, bez danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono szczepienie dzieci z ciężką do umiarkowanej astmą (w niniejszej analizie uwzględniono jedynie badania oceniające populację zdrowych osób)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniono szczepionkę stosowaną w Chinach, produkowaną przez koncern BCHAT, który stosuje w swoich szczepionkach MDS oparte o rosyjskie linie wirusa (russian backbone)

## 17.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Andersohn 2014** Andersohn F, Bornemann R, Damm O, et al. Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine – analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. *GMS Health Technology Assessment* 2014, Vol. 10
- Beyer 2002** Beyer W E P, Palache A M, De Jong J C, Osterhaus Adme. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy: a meta-analysis. *Vaccine* 2002; 20(9-10):1340-1353.
- Breteler 2013** Breteler JK, Tam JS, Jit M, Ket JC, De Boer MR. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2013; 31(45):5168-5177
- Caspard 2016a** Caspard H, Heikkinen T, Belshe RB, Ambrose CS. A systematic review of the efficacy of live attenuated influenza vaccine upon revaccination of children. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(7):1721-1727
- Caspard 2017** Caspard H, Mallory RM, Yu J, Ambrose CS. Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015-2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(3):ofx111
- DiazGranados 2012** DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: A systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine* 2012; 31(1):49-57
- Falkenhorst 2013** Falkenhorst G, Harder T, Remies.hmidt C, Terhardt M, Zepp F, Ledig T, Wicker S, Keller-Stanislawski B, Mertens T. Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(11):1557-1564
- Jefferson 2018** Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 (2)
- Mallory 2020a** Mallory R M, Bandell A, Ambrose C S, Yu J. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of LAIV4 and IIV in children aged 6 months to 17 years during the 2016-2017 season. *Vaccine* 2020; 38(18):3405-3410.
- Norhayati 2017** Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 (10)
- Osterholm 2012** Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(1):36-44
- Ray 2017** Ray R, Dos Santos G, Buck PO, Claeys C, Matias G, Innis BL, Bekkat-Berkani R. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. *Hum Vaccines Immunother* 2017; 13(7):1640-1652

## 17.6 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017	Caspard 2016a	Ray 2017	Andersohn 2014	Beyer 2002	Mallory 2020a
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>											
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>											
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>											
<b>SPEŁNIONO</b> Włączono wyłączenie badania RCT z uzasadnieniem	<b>SPEŁNIONO</b> Włączano badania RCT, <i>quasi-RCT</i>	<b>SPEŁNIONO</b> Zamieszczono opisy badań pierwotnych włączanych do PS z uzasadnieniem	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b> Włączano badania RCT, <i>quasi-RCT</i> oraz CCT; autorzy zamieścili opisy badań pierwotnych włączanych do PS wraz z uzasadnieniem	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy włączali badania RCT oraz obserwacyjne, ponieważ skuteczność szczepionek przeciwko grypie jest często oceniana w badaniach kohortowych lub kliniczno-kontrolnych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Do przeglądu włączono badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne – nie uzasadniono wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	<b>SPEŁNIONO</b> Do przeglądu włączano tylko badania RCT	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b> Włączano badania RCT	<b>SPEŁNIONO</b> Włączano badania prowadzone w sezonie grypowym 2016-2017
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>											
<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Embase, Cochrane, Central Register of Controller Trials, Cochrane Data-base of</i>	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>Medline, Embase</i> Ponadto, przeszukiwano badania prezentowane na większych	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, Cumulative Index to Nursing and</i>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy: <i>Medline</i>	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, WHO International Clinical Trials</i>	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Embase, Cochrane</i> Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy: <i>Medline</i> Dodatkowo przeglądano strony internetowe agencji rządowych oraz agencji zdrowia publicznego w	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy: <i>PubMed, Embase</i>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy: <i>PubMed</i>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Autorzy nie zawarli informacji dotyczącej przeszukiwanych baz	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>Medline, Cochrane</i> Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji, abstrakty	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> Dodatkowo kontaktowano się z autorami badań oraz przeglądano abstrakty

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017	Caspard 2016a	Ray 2017	Andersohn 2014	Beyer 2002	Mallory 2020a
<p><i>Systematic Review</i></p> <p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji.</p>	<p>medycznych konferencjach przeprowadzonych w latach 2009, 2010 i 2011.</p> <p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji</p>	<p><i>Allied Health Literature (CI-NAHL), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LI-LACS), Web of Science, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov</i></p> <p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji oraz kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi produkującymi szczepionki przeciwko grypie w celu identyfikacji badań w toku.</p>		<p><i>Registry Platform, Clinicaltrials.gov</i></p> <p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji, portal <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i> oraz kontaktowano się z firmami produkującymi szczepionki oraz autorami badań w celu uzyskania informacji na temat innych badań opublikowanych i w toku</p>		<p>krajach dystrybuujących LAIV</p>				<p>międzynarodowych konferencji.</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń językowych dla włączanych publikacji.</p>	<p>międzynarodowych konferencji z ostatnich 5 lat.</p>

## Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]

SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Autorzy podali, że przegląd systematyczny został przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
-----------	---	-----------	---	-----------	-----------	-----------	---	-----------	---	---------------	-----------

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017	Caspard 2016a	Ray 2017	Andersohn 2014	Beyer 2002	Mallory 2020a
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>											
NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	SPEŁNIONO Autorzy podali, że przegląd systematyczny został przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>											
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]</b>											
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:</b>											
<b><u>dla badań RCT</u></b>											
<b>zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,</b>											
<b><u>dla badań bez randomizacji</u></b>											
<b>czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]</b>											
SPEŁNIONO RoB oceniano z wykorzystaniem narzędzia GRADE	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO RoB oceniane z wykorzystaniem narzędzia opisanego w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO RoB oceniane z wykorzystaniem narzędzia opisanego w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>	SPEŁNIONO RoB oceniane z wykorzystaniem narzędzia opisanego w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> . NOS ( <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ) została	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Jakość badania oceniano przy użyciu narzędzia GRADE	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Jakość badań oceniano przy użyciu narzędzia <i>German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care</i>	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017	Caspard 2016a	Ray 2017	Andersohn 2014	Beyer 2002	Mallory 2020a
					użyta do oceny RoB badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych.						
<b>Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]</b>											
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>											
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
W opracowaniu nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie	W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I <sup>2</sup>	Heterogeniczność oceniano w dwóch krokach: ocena oczywistych heterogeniczności porównując populacje, metodykę, interwencje oraz punkty końcowe, a następnie ocena heterogeniczności statystycznej w teście I <sup>2</sup>	W przeglądzie testowano homogeniczność wyników OR za pomocą statystyki testowej Breslow-Day	W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I <sup>2</sup>	W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I <sup>2</sup> (I <sup>2</sup> > 40%)	W opracowaniu nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	W przeglądzie obliczano spulcowane OR zgodnie z metodą DerSimonian i Laird (model efektów losowych) i obliczano ważoną wariancję między badaniami (Δ <sup>2</sup> , inaczej T <sup>2</sup> ) celem oceny heterogeniczności	W opracowaniu nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie
<b>Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]</b>											
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB	Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych	Wśród włączonych badań w 2 stwierdzono wysokie ryzyko błędów systematycznego	Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych	Autorzy przeprowadzili analizę potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych. 6 z badań RCT oceniono	W 14 badaniach RoB oceniono jako wysokie w zakresie dwóch domen	Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych	NIE SPEŁNIONO

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017	Caspard 2016a	Ray 2017	Andersohn 2014	Beyer 2002	Mallory 2020a
------------------	-------------------	----------------	----------------	----------------	---------------	--------------	---------------	----------	----------------	------------	---------------

na niskie ryzyko błędu systematycznego, RoB w 5 RCT oceniono jako niejasne w zakresie przynajmniej 1 domeny, a w 5 RoB oceniono na wysokie

#### Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]

<b>SPEŁNIONO</b> We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach, ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	<b>SPEŁNIONO</b> Do badania włączono w większości badania, których ryzyko RoB oceniono na niskie. Dwa badania zakwalifikowane do analizy oszacowano na wysokie ryzyko błędu systematycznego w zakresie niekompletności publikowanych wyników ( <i>incomplete outcome data</i> )	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	<b>SPEŁNIONO</b> Do badania włączono badania, które oceniono na wysokie ryzyko pod względem możliwości wystąpienia błędu systematycznego. W poszczególnych częściach raportu dotyczących opisu badań włączonych do przeglądu autorzy odnosili się do RoB.	<b>SPEŁNIONO</b> Większość z włączonych do analizy badań cechowała się wysokim ryzykiem błędu systematycznego, szczególnie w zakresie przeprowadzonej randomizacji oraz zaślepienia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	<b>SPEŁNIONO</b> Jakość badań oceniano przy użyciu narzędzia GRADE	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak oceny jakości metodologicznej badania	<b>SPEŁNIONO</b> Jakość badań oceniano przy użyciu narzędzia <i>German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care</i>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak oceny jakości metodologicznej badania	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
---	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	----------------------

#### Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]

<b>SPEŁNIONO</b> Wszystkie zakwalifikowane do przeglądu	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zaznaczyli obecność	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zaznaczyli obecność	<b>NIE SPEŁNIONO</b> W dyskusji nie odniesiono się do	<b>NIE SPEŁNIONO</b> W przeglądzie nie przedyskutowano	<b>SPEŁNIONO</b> W przeglądzie przedyskutowano obecność	<b>NIE SPEŁNIONO</b> W przeglądzie nie przedyskutowano	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak takiej oceny	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak takiej oceny	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak takiej oceny	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak takiej oceny	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
--	---	---	--	---	--	---	---	---	---	---	----------------------

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie



Falkenhorst 2013	DiazGranados 2012	Norhayati 2017	Osterholm 2012	Jefferson 2018	Breteler 2013	Caspard 2017	Caspard 2016a	Ray 2017	Andersohn 2014	Beyer 2002	Mallory 2020a
badania miały niską ocenę RoB. Autorzy zaznaczyli, że metaanaliza została przeprowadzona osobno dla dzieci < 6 roku życia i starszych ze względu na znaczną heterogeniczność grup.	heterogeniczności w poszczególnych wynikach i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu	heterogeniczności w poszczególnych wynikach i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu	heterogeniczności w poszczególnych wynikach i nie przedyskutowano jej wpływu na wnioski przeglądu	heterogeniczności poszczególnych wyników	heterogeniczności poszczególnych wyników oraz jej wpływ na wnioski z przeglądu	heterogeniczności poszczególnych wyników					

Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]

SPEŁNIONO											
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.	<b>SPEŁNIONO</b> Zaplanowano wizualną ocenę ryzyka błędu publikacji za pomocą wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) oraz testu Eggera.	Zaplanowano wykonanie wykresu lejkowego „ <i>funnel plot</i> ” w celu oceny ryzyka RoB publikacji, jednak ze względu na to, że w poszczególnych porównaniach uwzględniono zbyt małą liczbę badań, taka ocena nie była możliwa.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Ze względu na ograniczoną liczbę badań w zakresie porównań, ocena RoB publikacji nie miała zastosowania.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.	<b>NIE SPEŁNIONO</b>		Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	Nie dotyczy, przegląd bez metaanalizy	<b>SPEŁNIONO</b> Wykonano wykres lejkowy „ <i>funnel plot</i> ” w celu oceny ryzyka RoB publikacji – w dyskusji podano jedno zdanie, że nie stwierdzono ryzyka błędu <i>publication bias</i>

Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]

SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy przedstawili wszystkie	Autorzy przedstawili wszystkie	Autorzy nie zgłosili żadnego	<b>SPEŁNIONO</b>	Autorzy przedstawili wszystkie	Autorzy nie zgłosili żadnego	Autorzy przedstawili wszystkie	Autorzy przedstawili wszystkie	Autorzy przedstawili wszystkie	Autorzy przedstawili wszystkie	Autorzy podali źródło	Autorzy podali źródło

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

<i>Falkenhorst 2013</i>	<i>DiazGranados 2012</i>	<i>Norhayati 2017</i>	<i>Osterholm 2012</i>	<i>Jefferson 2018</i>	<i>Breteler 2013</i>	<i>Caspard 2017</i>	<i>Caspard 2016a</i>	<i>Ray 2017</i>	<i>Andersohn 2014</i>	<i>Beyer 2002</i>	<i>Mallory 2020a</i>
źródła finansowania	źródła finansowania	konfliktu interesów	Autorzy nie zgłosili żadnego konfliktu interesów	źródła finansowania	konfliktu interesów	źródła finansowania	źródła finansowania	źródła finansowania	źródła finansowania	finansowania przeglądu, nie podali informacji o potencjalnym konflikcie interesów	finansowania przeglądu (MedImmune/AstraZeneca), podali informacje o potencjalnych źródłach konfliktu interesów
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	WYSOKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

## 17.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Bandell A, Woo J, Coelingh K. Protective efficacy of live-attenuated influenza vaccine (multivalent, Ann Arbor strain): A literature review addressing interference. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10(8):1131-1141

Bandell AR, Simoes EA. Live attenuated influenza vaccine tetravalent: a clinical review. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(7):963-973

Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, McLean HQ. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(8):942-951

Blanco-Lobo P, Nogales A, Rodríguez L, Martínez-Sobrido L. Novel approaches for the development of live attenuated influenza vaccines. *Viruses* 2019; 11(2):190. doi:10.3390/v11020190

De Graaf H, Faust SN. Fluarix quadrivalent vaccine for influenza. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(8):1055-1063

Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 (8):CD004879

Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (2) Morimoto N, Takeishi K. Change in the efficacy of influenza vaccination after repeated inoculation under antigenic mismatch: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2018; 36(7):949-957

Principi N, Esposito S. Protection of children against influenza: Emerging problems. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):750-757

Prutsky GJ, Domecq JP, Elraiyah T, Wang Z, Grohskopf LA, Prokop LJ, Montori VM, Murad MH. Influenza vaccines licensed in the United States in healthy children: A systematic review and network meta-analysis (Protocol). *Syst Rev* 2012; 1(1)

Schotsaert M, Garcia-Sastre A. Inactivated influenza virus vaccines: the future of TIV and QIV. *Curr Opin Virol* 2017; 23:102-106

Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, Tashkandi M, Bauch CT, Loeb M. Comparing

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); przegląd literatury na temat skuteczności żywych atenuowanych szczepionek przeciw grypie (multiwalentny szczep Ann Arbor)

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); przegląd literatury na temat QLAIV i ogółem żywych szczepionek atenuowanych

Przegląd systematyczny z metaanalizą; ocena efektywności szczepionki przeciw grypie; wykluczano badania ze szczepionką LAIV

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); opracowanie wtórne opisujące nowatorskie podejście do opracowywania żywych atenuowanych szczepionek przeciw grypie

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); opis czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Fluarix quadrivalent w porównaniu do trzywalentnych szczepionek zawierających te same szczepy

Przegląd systematyczny Cochrane - szczepienie przeciw grypie celem jej zapobiegania u zdrowych dzieci; opublikowany jest nowszy przegląd (Jefferson 2018)

Przegląd systematyczny Cochrane - szczepienie przeciw grypie celem jej zapobiegania u zdrowych dzieci; opublikowany jest nowszy przegląd (Jefferson 2018)

Przegląd systematyczny z metaanalizą; zbadanie wpływu wielokrotnych szczepień przeciw grypie na ryzyko wystąpienia grypy u osób pozostających pod opieką medyczną (MAI, z ang. *medically-attended influenza*) i ostrej niewydolności oddechowej (ARI, z ang. *acute respiratory illness*) zgodnie z dopasowaniem antygenowym między szczepami wirusa i krążącymi wirusami; porównanie w obrębie osób szczepionych w dwóch kolejnych sezonach (grupa szczepienia wielokrotnego) i osób szczepionych w aktualnym sezonie, ale nie szczepionych w sezonie poprzednim (grupa pojedynczego szczepienia) - porównanie nie oceniane w ramach niniejszego raportu

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano kryteriów włączania publikacji, nie podano informacji o tym, że wykonano przegląd systematyczny); aktualizacja dowodów naukowych dotyczących ochrony niemowląt przed grypą poprzez szczepienia matek w trakcie ciąży; opis szczepionek LAIV i ich skuteczności w kolejnych sezonach grypowych, porównanie skuteczności wobec szczepionek inaktywowanych i opis zaleceń i rekomendacji poszczególnych krajów (USA, Kanada, UK) wobec ich stosowania u dzieci; nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych dotyczących efektywności szczepionek w poszczególnych badaniach, ani zestawienia wyników

Protokół przeglądu systematycznego z metaanalizą mający na celu ocenę szczepionek przeciw grypie zarejestrowanych w USA u zdrowych dzieci

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); porównanie trzywalentnych i czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (TIV i QIV) z żywą atenuowaną szczepionką przeciw grypie (LAIV)

Przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu porównanie skuteczności szczepionki przeciw grypie przeciwko niedopasowanym i dopasowanym

influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: A systematic review and meta-analysis. BMC Med 2013; 11(1)

Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, King C, Chiu C, Isaacs D, Macartney KK. Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy. Clin Infect Dis 2017; 65(5):719-728

szczepom w populacji osób bez ograniczenia na wiek; przegląd nie miał na celu porównania skuteczności żywej atenuowanej szczepionki przeciw grypie ze szczepionką inaktywowaną (TLAIV vs TIV); żadne z włączonych badań nie dotyczyło czterowalentnej żywej atenuowanej szczepionki przeciw grypie (QLAIV) Przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę szczepionek sezonowych przeciw grypie LAIV i/lub TIV (mono-, dwu-, trzy- i czterowalentne) w populacji dzieci (0,5 do <18 lat), bez ograniczenia rodzaju badań na RCT; włączono jedno badanie oceniające QLAIV (Pebody 2015), ale nie przedstawiono z niego wyników

## 17.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 1 marca 2021 roku.

Tabela 161. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"caiv-t"[all] OR caiv[all]	138
2	laiv[all] OR tlaiv[all]	585
3	flumist[all]	107
4	fluenz[all]	13
5	"cold-adapted"[all]	2318
6	live attenuated[all]	8419
7	intranasal[all]	33522
8	#5 OR #6 OR #7	43130
9	influenza[all] OR antiinfluenza[all] OR "anti-influenza"[all]	139059
10	vaccination[all] OR vaccine[all]	405522
11	#9 AND #10	45134
12	#8 AND #11	3207
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4	788
14	#12 OR #13	3351
15	randomized controlled trial[pt]	525157
16	random allocation[mh]	104737
17	random*[tiab]	1202332
18	controlled[tiab]	817136
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	1835056
20	#14 AND #19	419
21	quadrivalent[all] OR qiv[all]	2971
22	tetra[all]	21989
23	#21 OR #22	24942
24	#14 AND #23	111
25	#20 OR #24	515
26	qlaiv[all] OR "caiv-q"[all]	20
27	effectiveness[all]	481145
28	#14 AND #27	297
29	#25 OR #26 OR #28	711

Tabela 162. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	(laiv OR tlaiv) AND [embase]/lim	626
2	('caiv-t' OR caiv) AND [embase]/lim	144
3	flumist AND [embase]/lim	663
4	fluenz AND [embase]/lim	62
5	'cold adapted' AND [embase]/lim	1695
6	live AND attenuated AND [embase]/lim	12712
7	intranasal AND [embase]/lim	50566
8	#5 OR #6 OR #7	63374
9	(influenza OR antiinfluenza OR 'anti influenza') AND [embase]/lim	127547
10	(vaccination OR vaccine) AND [embase]/lim	394464
11	#9 AND #10	50934
12	#8 AND #11	4397
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1348
14	#12 OR #13	4772
15	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	518613
16	randomization:de AND [embase]/lim	59560
17	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1362837
18	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	867784
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	1890757
20	#14 AND #19	448
21	(quadrivalent OR qiv) AND [embase]/lim	2852
22	tetra AND [embase]/lim	50367
23	#21 OR #22	53181
24	#14 AND #23	170
25	#20 OR #24	599
26	(qlaiv OR 'caiv q') AND [embase]/lim	16
27	effectiveness AND [embase]/lim	759915
28	#14 AND #27	478
29	#25 OR #26 OR #28	943

Tabela 163. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	laiv OR tlaiv	169
2	'caiv-t' OR caiv	59
3	flumist	54
4	fluenz	12
5	'cold-adapted'	144
6	live attenuated	1543
7	intranasal	7276
8	#5 OR #6 OR #7	8657
9	influenza OR antiinfluenza OR 'anti-influenza'	8452
10	vaccination OR vaccine	25179
11	#9 AND #10	4637
12	#8 AND #11	540
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4	252
14	#12 OR #13	577
15	qlaiv OR 'caiv-q'	9
16	#14 OR #15	577

## 17.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 17.9.1 QLAIV vs TLAIV – badania z randomizacją

#### 17.9.1.1 Block 2012

Tabela 164. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Block 2012*.

Block 2012 (NCT01091246)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym
Zaślepienie	podwójne zaślepienie
Skala Jadad	5 (R2, B2, W1) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMIT IIA</span>
Liczba ośrodków	97 (USA) <span style="float: right;">Sponsor MedImmune</span>
Okres obserwacji	różny – miano przeciwciał oceniano po 1 dawce szczepionki wśród pacjentów 9-17 lat oraz po miesiącu od 2 dawki szczepionki w przypadku dzieci w wieku 2-8 lat
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że potrzebne będzie zakwalifikowanie 2300 uczestników, w tym 500 w wieku 9-17 lat (1 dawka) oraz 1800 w wieku 2-8 lat (2 dawki), aby wykazać z > 92% mocą statystyczną immunologicznej nie mniejszej skuteczności QLAIV względem TLAIV oraz do wykrycia z > 98% mocą statystyczną zdarzeń niepożądanych występujących z częstością 0,3%. W obliczeniach szacujących wielkość populacji docelowej założono, że uda się uzyskać dane w 85% przypadków, że GMTR pomiędzy analizowanymi grupami wyniesie $\leq 1,1$ , oraz że odchylenie standardowe dla logarytmu miana przeciwciał dla danego szczepu wyniesie 1,4.
Analiza statystyczna	Ocena średniego miana przeciwciał została przedstawiona w postaci wartości średniej geometrycznej miana przeciwciał po podaniu szczepionki (GMT) oraz wielokrotności wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu (GMFR) <u>Analiza w podgrupach</u> : autorzy przedstawili wyniki skuteczności w podgrupie uczestników, którzy wyjściowo byli seronegatywni
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena średniego miana przeciwciał – GMT oraz GMFR, stosunek wartości w grupie otrzymującej szczepionkę TLAIV do grupy QLAIV</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi – definiowane jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał w stosunku do wartości wyjściowej, odpowiednio u pacjentów wyjściowo seronegatywnych i pacjentów bez seronegatywności</li> <li>odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał <math>\geq 32</math></li> <li>Ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czterowalentna szczepionka żywa atenuowana (QLAIV) zawierała szczepy: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007</li> <li>A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007</li> <li>B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004</li> <li>B/Yamagata – B/Florida/4/2006</li> </ul> </li> <li>Trójwalentna szczepionka inaktywowana Yam (TLAIV Yam) zawierała szczepy: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007</li> </ul> </li> </ul>



**Block 2012 (NCT01091246)**

- A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007
- B/Yamagata – B/Florida/4/2006
- Trójwalentna szczepionka inaktywowana Vic (**TLAIV Vic**) zawierała szczepi:
  - A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007
  - A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007
  - B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004

Wszystkie podawane szczepionki zawierały  $10^{7,0\pm 0,5}$  jednostek danego szczepu wirusa, dostarczanych do organizmu osoby szczepionej przez aplikację 0,1 ml aerozolu do każdego nozdrza.

Wszystkie szczepionki trójwalentne stosowane były w identycznej postaci, dzięki czemu możliwe było utrzymanie zaślepienia.

Dzieci w wieku 2-8 lat otrzymywały 2 dawki szczepionki w odstępie miesiąca, pozostali (9-17) 1 dawkę.

Kryteria włączenia		Populacja			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek 2-17 lat</li> </ul>					
Kryteria wykluczenia		<ul style="list-style-type: none"> <li>• upośledzenie układu odpornościowego</li> <li>• przewlekłe schorzenia skutkujące hospitalizacją w ciągu roku poprzedzającego badanie</li> <li>• zmiana przyjmowanych leków lub przepisanie nowych opartych na immunoglobulinach, lub otrzymanie preparatów krwiopochodnych w ciągu 90 dni poprzedzających badanie</li> <li>• przepisanie szczepionek, leków eksperymentalnych, leków przeciwwirusowych z aktywnością względem wirusa grypy oraz salicylanów w poprzednim miesiącu</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią</li> <li>• aktywne ostre schorzenia, w tym z gorączką</li> <li>• dzieci z astmą w wywiadzie, oraz dzieci &lt; 5 roku życia z nawracającymi świstami oddechowymi</li> </ul>			
Charakterystyka populacji <sup>^</sup>	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)
QLAIV, N = 1085	5,0 (2,0)	540 (49,8)	731 (67,4)	120 (11,1)	773 (71,2)
TLAIV*, N = 723	5,1 (2,0)	358 (49,5)	507 (70,1)	71 (9,8)	517 (71,5)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów w obu fazach leczenia były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.				

<sup>^</sup> przedstawiono charakterystykę populacji dzieci w wieku od 2 do 8 lat;

\* dane połączonych ramion dla obu wariantów szczepionki trójwalentnej.

Przeptyw pacjentów	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie szczepionki	Przedwczesne zakończenie badania
QLAIV	2479	1385	1382 (99,8%)	35 (2,5%)
TLAIV Yam		464	463 (99,8%)	16 (3,4%)
TLAIV Vic		463	460 (99,4%)	13 (2,8%)
<b>Ogółem</b>		2312	2305 (99,7%)	64 (2,8%)

przyczyny przedwczesnego zakończenia badania: utrata z obserwacji, wycofanie zgody w wyniku AEs, inne

**Wyniki****Analiza skuteczności**

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

## Block 2012 (NCT01091246)

## Ocena średniego miana przeciwciał

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

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

## Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi

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

## Analiza bezpieczeństwa\*

AEs	QLAIV, n/N (%)	TLAIV n/N (%)
AEs ogółem	483/1076 (44,9)	310/716 (43,3)
AEs po 1 dawce	215/1076 (20,0)	165/716 (23,0)
AEs po 2 dawce	140/1076 (13,0)	122/716 (17,0)
Gorączka $\geq 38,0$	55/1076 (5,1)	22/716 (3,1)
Gorączka $\geq 38,5$	31/1076 (2,9)	10/716 (1,4)
Gorączka $\geq 39,0$	13/1076 (1,2)	2/716 (0,3)
Gorączka $\geq 39,5$	4/1076 (0,4)	1/716 (0,1)
Katar	340/1076 (31,6)	201/716 (28,1)
Kaszel	164/1076 (15,2)	111/716 (15,5)
Zmniejszona aktywność	91/1076 (8,5)	56/716 (7,8)
Ból głowy	90/1076 (8,4)	64/716 (8,9)

Block 2012 (NCT01091246)		
Ból gardła	77/1076 (7,2)	47/716 (6,6)
Zmniejszenie apetytu	57/1076 (5,3)	42/716 (5,9)
Ból mięśni	40/1076 (3,7)	28/716 (3,9)

\* analiza bezpieczeństwa dla grupy wiekowej 2-8 lat.

Uwagi	
•	randomizacja przeprowadzona komputerowo przy użyciu systemu głosowego ze stratyfikacją uwzględniającą wiek uczestników: grupa 2-8 lat oraz 9-17 lat
•	randomizacja przeprowadzona w stosunku 3:1:1 (QLAIV:TLAIV YAM:TLAIV VIC)
•	podwójne zaślepienie: uczestnicy, badacze oraz pracownicy firmy sponsorującej byli zaślepieni aż do zakończenia badania
•	rekrutacja do badania trwała od 29 marca 2010 do 12 maja 2010, obserwację pacjentów zakończono 27 grudnia 2010

### 17.9.1.2 Mallory 2020

Tabela 165. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Mallory 2020.

Mallory 2020 (NCT03143101)	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym
<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2, B2, W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe (USA)
<b>Okres obserwacji</b>	różny – miano przeciwciał ocenion 28 dni po każdej dawki szczepionki, natomiast w ocenie bezpieczeństwa analizowano oczekiwane AEs w ciągu 14 dni po każdej z dawek szczepienia lub SAEs i AEs ogółem od momentu podania szczepionki do 28 dni po każdej dawce
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	zaplanowano włączenie 200 pacjentów, co miało dać moc statystyczną odpowiednią do wykrycia różnic na poziomie 20-25% w odsetku osób z seroodpowiedzą między QLAIV <sub>2015-2016</sub> , a QLAIV <sub>2017-2018</sub> . Założono, że dla każdej oceny immunogenności dostępne będzie 90% danych. Wskazano, że wielkość każdego z ramion wynosząca 60 dzieci umożliwi oszacowanie 95% CI w granicach 14 punktów procentowych obserwowanego 4-krotnego wzrostu miana przeciwciał
<b>Analiza statystyczna</b>	W przypadku głównego punktu końcowego wykorzystywanie test Cochran-Mantel-Haenszel. Drugorzędowe punkty końcowe przedstawiono w sposób opisowy.
<b>Punkty końcowe</b>	Głównym punktem końcowym badania Mallory 2020 była ocena odsetka dzieci ze specyficzną dla szczepu odpowiedzią serologiczną HAI, którą zdefiniowano podobnie jak w próbie Block 2012, czyli 4-krotny wzrost wzrost miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych. Oceniano ją w dniu 28 i 56, czyli 28 dni po każdej dawce. Ponadto w badaniu podano także informacje na temat średniego geometrycznego miana przeciwciał po podaniu szczepionki (GMT) oraz o innych drugorzędowych analiz immunogenności, które nie stanowiły poszukiwanych punktów końcowych w niniejszym raporcie. Przedstawiono także dane o bezpieczeństwie
Interwencja i komparatory	

**Mallory 2020 (NCT03143101)**

Zastosowano dwa rodzaje QLAIV, aby porównać nową formułą tej szczepionki z sezonu 2017-2018 (QLAIV<sub>2017-2018</sub>) z wcześniejszą formułą z sezonu 2015-2016 (QLAIV<sub>2015-2016</sub>), która charakteryzowała się zmniejszoną efektywnością. Zawierały one następujące szczepy wirusa:

- A/H1N1 – A/Bolivia/559/2013 (QLAIV<sub>2015-2016</sub>) lub A/H1N1 – A/Slovenia/2903/2015 (QLAIV<sub>2017-2018</sub>);
- A/H3N2 – A/Switzerland/9715283/2013 (QLAIV<sub>2015-2016</sub>) lub A/H3N2 – A/New Caledonia/71/2014 (QLAIV<sub>2017-2018</sub>);
- B/Yamagata – B/Phuket/3073/2013;
- B/Victoria – B/Brisbane/60/2008.

W szczepionce TLAIV znajdowały się te same szczepy wirusa grypy co w QLAIV<sub>2015-2016</sub>, ale bez B/Victoria – B/Brisbane/60/2008.

Każde dziecko otrzymywało pojedynczą 0,2 ml (0,1 do nozdrza) dawkę w dniu 1, a następnie drugą dawkę w dniu 28. Każda szczepionka zawierała  $10^{7,0 \pm 0,5}$  jednostek danego szczepu wirusa

	Populacja
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 24 do &lt; 48 miesięcy</li> <li>• dzieci zdrowe w ocenie historii medycznej oraz badań fizykalnych (u pacjentów mogły występować ustabilizowane choroby przewlekłe, które nie wymagały hospitalizacji w poprzednich latach)</li> <li>• posiadanie przedstawiciela prawnego, z którym można było skontaktować się telefonicznie przez cały czas trwania badania oraz, który rozumiał i przestrzegał zaleceń protokołu próby</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• historia chorób lub reakcji alergicznych, które mogą ulec zaostrzeniu przez którykolwiek składnik szczepionki</li> <li>• ostra choroba lub objawy istotnego klinicznie zakażenia (w tym gorączka <math>\geq 38,0</math> °C w momencie randomizacji)</li> <li>• astma lub nawracający świszczący oddech w wywiadzie</li> <li>• każdy znany stan immunosupresyjny lub choroba niedoboru odporności (dopuszczano miejscowe kortykosteroidy w niepowikłanym zapaleniu skóry stosowane w trakcie badania zgodnie z oceną badacza; miejscowe inhibitory kalcyneuryny mogą być stosowane zgodnie z ulotką dołączoną do opakowania zarówno na początku, jak i podczas trwania badania)</li> <li>• zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie</li> <li>• rozpoznana lub podejrzewana encefalomiopatia mitochondrialna</li> <li>• jakiegokolwiek leczenie w ciągu 15 dni przed randomizacją lub planowane leczenie w okresie 28 dni po ostatniej dawce szczepionki, z wyjątkiem leków stosowanych przewlekłe, które były dobrze tolerowane i nie zostały rozpoczęte bądź nie miały zmienionej dawki w ciągu 90 dni przed randomizacją</li> <li>• aktualne lub planowane przyjmowanie leków immunosupresyjnych bez 28-dniowego okresu wymywania przed szczepieniem</li> <li>• stosowanie leków zawierających aspirynę lub salicylan w ciągu 28 dni przed randomizacją lub ich planowane przyjęcie w ciągu 28 dni po szczepieniu</li> <li>• stosowanie leków przeciwvirusowych działających przeciwko wirusom grypy w ciągu 48 godzin przed pierwszą dawką szczepionki lub przewidywane użycie takich leków do końca okresu obserwacji w badaniu</li> <li>• otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie, które nie była analizowana w badaniu w ciągu 90 dni przed pierwszą dawką lub planowanie otrzymania takiej szczepionki w ciągu 28 dni od ostatniej dawki szczepienia</li> <li>• otrzymanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 90 dni przed randomizacją do badania lub planowanie ich otrzymania podczas udziału w próbie</li> </ul>

**Mallory 2020 (NCT03143101)**

- podanie leków donosowych w ciągu 10 dni przed randomizacją bądź ich planowane przyjęcie do 10 dni po podaniu każdej z dawek szczepionki
- otrzymanie jakiegokolwiek leku w fazie badań w ciągu 28 dni przed randomizacją aż do końca okresu trwania badania

Charakterystyka populacji <sup>^</sup>	Wiek, średnia (SD; mediana) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)
QLAIV <sub>2015-2016</sub>	35,0 (6,8; 34,9)	34 (51,5%)	55 (83,3%)	37 (56,1%)
QLAIV <sub>2017-2018</sub>	34,9 (6,8; 35,3)	32 (47,8%)	49 (73,1%)	38 (56,7%)
TLAIV	36,0 (6,4; 36,0)	40 (59,7%)	52 (77,6%)	38 (56,7%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów w obu fazach leczenia były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.			
Przeptyw pacjentów	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie 2 dawek szczepionek	Przedwczesne zakończenie badania
QLAIV <sub>2015-2016</sub>	2479	66	65 (98%)	3 (5%)
QLAIV <sub>2017-2018</sub>		67	66 (99%)	0 (%)
TLAIV		67	65 (97%)	2 (3%)
<b>Ogółem</b>		200	196 (98%)	5 (2,5%)

## Mallory 2020 (NCT03143101)

## Wyniki

## Analiza immunogenności

GMT dla szczepu A/H1N1:

Punkt czasowy/GMT dla szczepu A/H1N1	QLAIV <sub>2015-2016</sub>	QLAIV <sub>2017-2018</sub>	TLAIV
Wyjściowo	11,42 (95% CI: 8,31; 15,70), N = 65	16,89 (95% CI: 11,31; 25,23), N = 67	18,08 (95% CI: 12,69; 25,76), N = 66
Po 28 dniach	14,04 (95% CI: 9,85; 20,02), N = 56	32,34 (95% CI: 21,68; 48,24), N = 64	23,99 (95% CI: 16,95; 33,94), N = 60
Po 56 dniach	14,52 (95% CI: 10,30; 20,47), N = 56	49,94 (95% CI: 35,30; 70,65), N = 62	34,09 (95% CI: 24,00; 48,42), N = 59

Odsetek seroodpowiedzi/serokonwersji:

Punkt czasowy/seroodpowiedź (%)	Szczep	QLAIV <sub>2015-2016</sub>	QLAIV <sub>2017-2018</sub>	TLAIV	
Po 28 dniach (1 dawka)	A/H1N1	5,4 (95% CI: 1,1; 14,9), N = 56	23,4 (95% CI: 13,8; 35,7)*, N = 64	10,0 (95% CI: 3,8; 20,5), N = 60	
	A/H3N2	64,3 (95% CI: 50,4; 76,6), N = 56	31,3 (95% CI: 20,2; 44,1), N = 64	51,7 (95% CI: 38,4; 64,8), N = 60	
	B/Victoria	14,3 (95% CI: 6,4; 26,2), N = 56	35,9 (95% CI: 24,3; 48,9), N = 64	-	
	B/Yamagata	42,9 (95% CI: 29,7; 56,8), N = 56	57,8 (95% CI: 44,8; 70,1), N = 64	50,0 (95% CI: 36,8; 63,2), N = 60	
Po 56 dniach (2 dawki)	A/H1N1	seroodpowiedź	12,5 (95% CI: 5,2; 24,1), N = 56	45,2 (95% CI: 32,5; 58,3)*, N = 62	23,7 (95% CI: 13,6; 36,6), N = 59
		serokonwersja	18%	75%	bd.
	A/H3N2	seroodpowiedź	66,1 (95% CI: 52,2; 78,2), N = 56	40,3 (95% CI: 28,1; 53,6), N = 62	54,2 (95% CI: 40,8; 67,3), N = 59
		serokonwersja	100%	91%	bd.
	B/Victoria	25,0 (95% CI: 14,4; 38,4), N = 56	40,3 (95% CI: 28,1; 53,6), N = 62	-	
	B/Yamagata	53,6 (95% CI: 39,7; 67,0), N = 56	54,8 (95% CI: 41,7; 67,5), N = 62	50,0 (95% CI: 36,8; 63,2), N = 60	

\* wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości seroodpowiedzi między QLAIV/Slovenia, a QLAIV/Bolivia (p = 0,006 dla 1 dawki i < 0,001 dla 2 dawki).

## Analiza bezpieczeństwa

Oceniane zdarzenie	QLAIV <sub>2015-2016</sub> , n/66 (%)	QLAIV <sub>2017-2018</sub> , n/67 (%)	TLAIV, n/67 (%)	RR QLAIV <sub>2015-2016</sub> vs TLAIV (95% CI)*	RD QLAIV <sub>2015-2016</sub> vs TLAIV (95% CI)*	RR QLAIV <sub>2017-2018</sub> vs TLAIV (95% CI)*	RD QLAIV <sub>2017-2018</sub> vs TLAIV (95% CI)*
TEAEs ogółem	31 (47%)	34 (51%)	29 (43%)	1,09 (0,75; 1,58) p = 0,6695	0,04 (-0,13; 0,21) p = 0,6691	1,17 (0,82; 1,68) p = 0,3886	0,07 (-0,09; 0,24) p = 0,3855

**Mallory 2020 (NCT03143101)**

TEAEs $\geq 3$ stopnia (poważne, zagrażające życiu i prowadzące do zgonu)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	-	-	3,00 (0,12; 72,35) p = 0,4987	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,4689
TEAEs związane ze szczepionką	2 (3%)	3 (5%)	5 (8%)	0,41 (0,08; 2,02) p = 0,2708	-0,04 (-0,12; 0,03) p = 0,2486	0,60 (0,15; 2,41) p = 0,4716	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4650

W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego TEAEs, TEAEs, które doprowadziłyby do zakończenia stosowania szczepionki oraz zgonu.

**Uwagi**

- randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze szczepienie przeciw grypie i wykonano ją w stosunku 1:1:1 do grup QLAIV<sub>2015-2016</sub> vs QLAIV<sub>2017-2018</sub> vs TLAIV

**17.9.2 QLAIV vs PBO – badania z randomizacją****17.9.2.1 Mallory 2018-1/2**Tabela 166. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Mallory 2018-1/2*.

<b>Mallory 2018-1/2 (publikacja Mallory 2018; NCT02269475)</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym
<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2, B2, W1) <span style="float: right;"><b>Klasyfikacja AOTMIT</b> IIA</span>
<b>Liczba ośrodków</b>	49 (Japonia) <span style="float: right;"><b>Sponsor</b> AstraZeneca</span>
<b>Okres obserwacji</b>	różny – częstość zakażeń wirusem grypy w grupie QLAIV porównywane z częstością w grupie PBO podczas sezonu grypowego ( <i>influenza surveillance period</i> ) i co najmniej 14 dniach od podania ostatniej dawki szczepionki; w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano oczekiwane reakcje niepożądane, które wystąpiły do 14 dni po zaszczepieniu, a zdarzenia niepożądane w okresie 28 dni po szczepieniu (lub do momentu otrzymania ostatniej dawki, jeśli pacjent miał otrzymać dwie dawki szczepionki); ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano od momentu wyrażenia zgody na udział w badaniu do jego zakończenia
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	w badaniu podano jedynie, że do próby planowano włączyć 1008 pacjentów
<b>Analiza statystyczna</b>	Dane kategoryczne podsumowano za pomocą liczby i odsetka osób należących do każdej kategorii. Zmienne ciągłe z kolei prezentowano z użyciem statystyk opisowych. W pierwszorzędowym i

**Mallory 2018-1/2 (publikacja Mallory 2018; NCT02269475)**

drugorzędowym punkcie końcowym założono, że skuteczność szczepionki QLAIV jest wykazana jeśli niższa granica 95% CI była > 0%. Bezpieczeństwo przedstawiono za pomocą statystyk opisowych.

**Punkty końcowe****Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- ocena częstości występowania objawowej grypy potwierdzonej laboratoryjnie (zmodyfikowana definicja choroby grypopodobnej, zgodnie z kryteriami *Centers for Disease Control* [mCDC-ILI], spowodowanej przez jakikolwiek nabyty pozaszpitalnie szczep dziki, dopasowany do szczepionki

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- ocena częstości występowania objawowej grypy potwierdzonej laboratoryjnie (mCDC-ILI), spowodowanej przez jakikolwiek nabyty pozaszpitalnie szczep dziki bez względu na dopasowanie do szczepionki
- ocena bezpieczeństwa

**Interwencja i komparatory**

2 grupy – jedna otrzymała szczepionkę **QLAIV**, a druga **placebo** (nie podano szczegółowych informacji o placebo, które otrzymywali uczestnicy próby). Szczepionka podawana w ramach próby zawierała  $10^{7,0\pm 0,5}$  FFU danego szczepu wirusa, rekomendowanego przez WHO na sezon 2014/2015: w przypadku linii AH1N1 szczep A/California/7/2009, dla linii AH3N2 A/Texas/50/2012 oraz w przypadku linii B Victoria szczep B/Brisbane/60/2008 oraz szczep B/Massachusetts/2/2012 dla linii B Yamagata.

Osoby w wieku 7-8 lat, które nie były szczepione wcześniej przeciwko grypie sezonowej, otrzymały drugą dawkę szczepionki po co najmniej 4 tygodniach od pierwszej. Szczepionkę dostarczano do organizmu przez aplikację 0,1 ml aerozolu do każdego nozdrza.

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 7-18 lat</li> <li>osoby zdrowe lub z chorobami przewlekłymi, które w ciągu roku przed włączeniem do próby nie wymagały hospitalizacji</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie zdefiniowano</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji<sup>A</sup></b>	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Występujące przed badaniem choroby współtowarzyszące ( <i>preexisting medical condition</i> )	Wcześniej otrzymane szczepienie przeciw grypie
QLAIV N = 868	11,0 (3,0)	460 (53,0%)	282 (32,5%)	788 (90,8%)
PBO N = 433	10,8 (2,8)	207 (47,8%)	123 (28,4%)	386 (89,1%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Nie przedstawiono informacji czy wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.			
<b>Przeptyw pacjentów</b>	Podano, że ogółem do próby zostało włączonych 1369 osób w wieku 7-18 lat, z czego 68 pacjentów nie zostało uwzględnionych w badaniu, gdyż proces randomizacji został zakończony przed tym jak zostali oni zidentyfikowani w ramach skryningu. Wszyscy pacjenci poddani randomizacji stanowili populację oceny bezpieczeństwa. Populację PP próby stanowiło 1279 osób, podczas gdy badanie ukończyło 1297 pacjentów (99,7%).			

**Wyniki****Analiza skuteczności**



**Mallory 2018-1/2 (publikacja Mallory 2018; NCT02269475)**

Punkt końcowy	QLAIV, n/849 (%)	PBO, n/430 (%)	VE (95% CI) [%]
Grypa wywołana szczepami dopasowanymi <sup>^</sup>	0 (0%)	1 (0,2%)	100,0% (-1875,3%; 100,0%)
Grypa wywołana wszystkimi szczepami bez względu na dopasowanie <sup>^^</sup>	169 (19,9%)	118 (27,4%)	27,5% (7,4%; 43,0%)
Grypa wywołana szczepami H1N1 bez względu na dopasowanie	0 (0%)	0 (0%)	-
Grypa wywołana niedopasowanymi szczepami H1N1	0 (0%)	0 (0%)	-
Grypa wywołana szczepami H3N2 bez względu na dopasowanie	165 (19,4%)	112 (26,0%)	25,4% (4,3%; 41,7%)
Grypa wywołana niedopasowanymi szczepami H3N2	163 (19,2%)	112 (26,0%)	26,3% (5,4%; 42,4%)
Grypa wywołana szczepami B bez względu na dopasowanie	4 (0,5%)	6 (1,4%)	66,2% (-42,4%; 93,0%)
Grypa wywołana niedopasowanymi szczepami B	3 (0,4%)	3 (0,7%)	49,4% (-278,1%; 93,2%)

<sup>^</sup> szczepy dopasowane do szczepionki zdefiniowano jako izolaty sklasyfikowane jako podobne do szczepionki z użyciem sekwencjonowania próbek pobranych co najmniej 14 dni po ostatnim wymaganym szczepieniu do końca sezonu grypowego 2014-2015;

<sup>^^</sup> grypę wywołaną przez jakikolwiek szczep zdefiniowano jako izolaty sklasyfikowane jako dzikie lub mieszanki typu dzikiego lub przystosowane do warunków niskiej temperatury (*cold-adapted*) z użyciem genotypowania; efektywność dla szczepów bez względu na dopasowanie odnosi się zarówno do szczepów dopasowanych, jak i niedopasowanych.

**Analiza bezpieczeństwa****Spodziewane reakcje po podaniu szczepionki:**

Oczekiwana reakcja	QLAIV, n/868 (%)	PBO, n/433 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakakolwiek oczekiwana reakcja	362 (41,7%)	176 (40,6%)	1,03 (0,89; 1,18) p = 0,7157	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7145
Katar/zatkany nos	288 (33,2%)	120 (27,7%)	<b>1,20 (1,00; 1,43)</b> p = 0,0488	<b>0,05 (0,00; 0,11)</b> NNH = 19 (10; 468) p = 0,0414
Kaszel	108 (12,4%)	69 (15,9%)	0,78 (0,59; 1,03) p = 0,0824	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,0939
Ból gardła	88 (10,1%)	61 (14,1%)	<b>0,72 (0,53; 0,98)</b> p = 0,0348	<b>-0,04 (-0,08; 0,00)</b> NNH = 26 (13; 940) p = 0,0440
Ból głowy	83 (9,6%)	37 (8,5%)	1,12 (0,77; 1,62) p = 0,5512	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5433
Obniżony poziom aktywności lub zmęczenie/osłabienie	37 (4,3%)	11 (2,5%)	1,68 (0,86; 3,26) p = 0,1261	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0916

**Mallory 2018-1/2 (publikacja Mallory 2018; NCT02269475)**

Gorączka $\geq 38$ °C	26 (3,0%)	12 (2,8%)	1,08 (0,55; 2,12) p = 0,8212	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8189
Zmniejszone łaknienie	20 (2,3%)	10 (2,3%)	1,00 (0,47; 2,11) p = 0,9952	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9952
Uogólniony ból mięśni	9 (1,0%)	2 (0,5%)	2,24 (0,49; 10,34) p = 0,2996	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2248

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Analiza zdarzeń niepożądanych:**

Oceniane zdarzenie	QLAIV, n/868 (%)	PBO, n/433 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek TEAEs <sup>^</sup>	211 (24,3%)	112 (25,9%)	0,94 (0,77; 1,15) p = 0,5388	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,5428
Jakiegokolwiek TEAEs związane z analizowanym produktem <sup>^</sup>	4 (0,5%)	1 (0,2%)	2,00 (0,22; 17,80) p = 0,5361	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4803
Jakiegokolwiek ciężkie TEAEs <sup>^</sup>	0 (0%)	1 (0,2%)	0,17 (0,01; 4,08) p = 0,2719	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4309
Jakiegokolwiek ciężkie TEAEs związane z analizowanym produktem <sup>^</sup>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Jakiegokolwiek ciężkie AEs <sup>#</sup>	3 (0,3%)	3 (0,7%)	0,50 (0,10; 2,46) p = 0,3931	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4359
Jakiegokolwiek TEAEs prowadzące do zakończenia udziału w badaniu	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Jakiegokolwiek TEAEs prowadzące do zgonu <sup>^</sup>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Łagodne TEAEs	186 (21,4%)	99 (22,9%)	0,94 (0,76; 1,16) p = 0,5543	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5584
Umiarkowane TEAEs	25 (2,9%)	13 (3,0%)	0,96 (0,50; 1,86) p = 0,9019	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9025
Poważne TEAEs	0 (0%)	0 (0%)	0,50 (0,01; 25,13) p = 0,7284	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# zdefiniowane jako ciężkie AEs występujące od momentu wyrażenia zgody na udział w badaniu do jego zakończenia; żadne nie zostało uznane za związane z analizowanym produktem;

<sup>^</sup> zdefiniowano jako TEAEs występujące w ciągu 28 dni po podaniu QLAIV.**Uwagi**

- randomizacji do grup QLAIV i PBO poddano w stosunku 2:1 łącznie 1301 osób (nie podano innych szczegółów dotyczących procesu randomizacji)
- analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, dla których nie stwierdzono istotnych odstępień od protokołu badania oraz otrzymali oni pierwszą i drugą dawkę szczepionki lub PBO zgodnie z protokołem i byli oni oceniani w celu klasyfikacji objawów grypy do końca sezonu grypowego; ocenę bezpieczeństwa wykonano wśród pacjentów, którzy byli poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę (*any amount*) analizowanej szczepionki

## 17.9.3 Ocena QLAIV – badania bez randomizacji

### 17.9.3.1 Ocena efektywności szczepienia

#### 17.9.3.1.1 Badania sezonowe w UK (*Peabody 2015-2020*)

Tabela 167. Charakterystyka (*critical appraisal*) badań na podstawie 5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna (*Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020*).

Badania <i>Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020</i> (5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna)			
Rodzaj badania	postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	Okres obserwacji	sezony grypowe: 2014-2015, 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018, 2018-2019
Skala NOS	D: ****; C: –; E: **	Klasyfikacja AOTMIT	IIIE
Liczba ośrodków	5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna	Sponsor	Tylko w publikacji <i>Pebody 2019</i> podano, że badanie było częściowo sponsorowane przez <i>European Union's Horizon 2020</i>
Analiza statystyczna	Ocenę parametru efektywności szczepienia VE (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i> ) wyrażonego w %, który ogólnie definiowano jako $100 \times (1 - \text{dopasowane OR})$ , gdzie OR oznaczało iloraz szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzoną infekcją wirusem grypy do szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzonym brakiem infekcji wirusem grypy		
Interwencja	<p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pebody 2015</i>: Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie; szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2014-2015: H1N1 A/California/7/2009, H3N2 A/Texas/50/2012, z linii B/Yamagata B/Massachusetts/2/2012 i z linii B/Victoria B/Brisbane/60/2008</li> <li>• <i>Pebody 2016</i>: Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie; szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016: H1N1 A/California/7/2009, H3N2 (nie podano w publikacji jaki szczep był stosowany w szczepionce QLAIV), z linii B/Yamagata B/Phuket/3073/2013 i z linii B/Victoria B/Brisbane/60/2008</li> <li>• <i>Pebody 2017</i>: Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie; szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2016-2017: H1N1 (w publikacji nie podano jaki szczep był stosowany w szczepionce QLAIV), H3N2 A/HongKong/4801/2014, z linii B/Yamagata B/Phuket/3073/2013 i z linii B/Victoria B/Brisbane/60/2008</li> <li>• <i>Pebody 2019</i>: Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie; szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2017-2018: z linii B/Yamagata B/Phuket/3073/2013 i z linii B/Victoria B/Brisbane/60/2008</li> <li>• <i>Pebody 2020</i>: Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie; szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2018-2019:</li> </ul> <p><b>Kontrola:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon poddany analizie</li> <li>• Brak szczepienia</li> </ul>		

Badania Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020 (5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna)

#### Kryteria włączenia

- 2014-2015: na terenie Wielkiej Brytanii zaproponowano szczepienie szczepionką QLAIV przeciwko grypie dzieciom w wieku od 2 do 4 lat. Dzieciom z klinicznych grup ryzyka od 6 mies. do 18 r.ż., zaproponowano szczepienie QLAIV, jeśli nie miały przeciwwskazań. W przypadku dzieci szkolnych szczepionkę QLAIV zaproponowano: wszystkim grupom wiekowym szkoły podstawowej w Szkocji i Północnej Irlandii, dzieciom uczęszczającym do szkoły podstawowej i średniej (11-13 lat) w pilotażowych rejonach Anglii oraz dzieciom w wieku 11-12 lat w Walii
- 2015-2016: na terenie Wielkiej Brytanii zaproponowano szczepienie szczepionką QLAIV przeciwko grypie dzieciom w wieku od 2 do 4 lat, a także dzieciom w 1 i 2 roku chodzenia do szkoły. W Irlandii Płn., Szkocji oraz w niektórych pilotażowych rejonach Anglii szczepionkę QLAIV zaproponowano także starszym dzieciom uczęszczającym do szkoły podstawowej. Dzieciom z klinicznych grup ryzyka w wieku od 2-17 lat zaproponowano szczepienie QLAIV, jeśli nie miały one do niego przeciwwskazań, w innym wypadku zaproponowano im szczepienie czterowalentną szczepionką inaktywowaną (QIV). Wszystkim dzieciom w wieku od 6 mies. życia do 23 mies. życia z klinicznych grup ryzyka zaproponowano szczepienie IIV
- 2016-2017: na terenie Wielkiej Brytanii zaproponowano szczepienie szczepionką QLAIV przeciwko grypie dzieciom w wieku od 2 do 8 lat lub QIV, jeśli QLAIV było przeciwwskazane. Z kolei w Szkocji i Północnej Irlandii QLAIV było również zaproponowane pozostałym dzieciom szkoły podstawowej (do 11 r.ż)
- 2017-2018: na terenie Wielkiej Brytanii zaproponowano szczepienie szczepionką QLAIV przeciwko grypie dzieciom w wieku od 2 do 8 lat. Dodatkowo w Anglii szczepionkę tę proponowano w niektórych pilotażowych regionach pozostałym dzieciom ze szkoły podstawowej (9-11 lat). Natomiast w Szkocji i Północnej Irlandii QLAIV było również zaproponowane wszystkim dzieciom szkoły podstawowej (w tym w wieku 9-11 lat)
- 2018-2019: na terenie Wielkiej Brytanii zaproponowano szczepienie szczepionką QLAIV przeciwko grypie dzieciom w wieku od 2 do 9 lat. Dodatkowo w niektórych pilotażowych regionach Anglii, Szkocji i Irlandii Północnej szczepionkę tę proponowano wszystkim dzieciom ze szkoły podstawowej

W zależności od analizowanego sezonu stosowano wszystkie lub niektóre poniższe kryteria:

#### Kryteria wykluczenia

- pacjenci, którzy zgłosili się do placówek opieki zdrowotnej z objawami grypopodobnymi (ILI, z ang. *influenza-like illness*) <14 dni od szczepienia
- brak danych dotyczących dokładnej daty pojawienia się objawów (ILI)
- okres od początku objawów do pobrania wymazu >7 dni
- próbka pobrana przed 1 października analizowanego sezonu grypowego
- brak danych dotyczących statusu szczepienia
- kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV
- brak danych dotyczących statusu grypy

Pebody 2015:

Charakterystyka populacji	Parametr	Kontrola, n (%)	Grypa typu B, n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)	p
		<b>Ogółem</b>					
	N	2 029	184	60	629	31	
	<b>Wiek</b>						

**Badania Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020 (5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna)**

<18 lat	507 (72,3%)	33 (4,7%)	16 (2,3%)	142 (20,3%)	4 (0,6%)	
18-44 lat	770 (69,1%)	60 (5,4%)	27 (2,4%)	244 (21,9%)	16 (1,4%)	
45-64 lat	502 (66,1%)	79 (10,4%)	16 (2,1%)	157 (20,7%)	6 (0,8%)	0,062
≥65 lat	250 (71%)	12 (3,4%)	1 (0,3%)	84 (23,9%)	5 (1,4%)	
brak informacji	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	
<b>Płeć</b>						
żeńską	1198 (70,6%)	101 (5,9%)	34 (2%)	352 (20,7%)	14 (0,8%)	
męską	822 (67,5%)	83 (6,8%)	26 (2,1%)	271 (22,2%)	17 (1,4%)	0,077
brak informacji	9 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (40%)	0 (0%)	
<b>Baza danych</b>						
Irlandia Płn.	67 (55,4%)	9 (7,4%)	2 (1,7%)	28 (23,1%)	15 (12,4%)	
RCGP (Anglia)	832 (65,5%)	100 (7,9%)	40 (3,1%)	300 (23,6%)	0 (0%)	
SMN (Anglia)	235 (75,1%)	15 (4,8%)	3 (1%)	54 (17,3%)	6 (1,9%)	<0,001
Szkocja	867 (74%)	60 (5,1%)	15 (1,3%)	221 (18,9%)	10 (0,9%)	
Walia	28 (51,9%)	0 (0%)	0 (0%)	26 (48,1%)	0 (0%)	
<b>Grupa ryzyka</b>						
nie	1376 (68,7%)	149 (7,4%)	48 (2,4%)	416 (20,8%)	17 (0,8%)	
tak	479 (70,1%)	28 (4,1%)	6 (0,9%)	158 (23,1%)	12 (1,8%)	0,473
brak informacji	174 (71,3%)	7 (2,9%)	6 (2,5%)	55 (22,5%)	2 (0,8%)	
<b>Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu</b>						
0-1 dni	275 (67,1%)	22 (5,4%)	9 (2,2%)	100 (24,4%)	4 (1%)	
2-4 dni	975 (64,4%)	108 (7,1%)	34 (2,2%)	380 (25,1%)	20 (1,3%)	<0,001
5-7 dni	779 (77,4%)	54 (5,4%)	17 (1,7%)	149 (14,8%)	7 (0,7%)	
<b>Status szczepienia</b>						
nieszczepiony	1507 (68,5%)	151 (6,9%)	53 (2,4%)	469 (21,3%)	21 (1%)	0,104

**Badania Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020 (5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna)**

szczepiony (14-91 dni przed włączeniem%)	293 (73,8%)	6 (1,5%)	1 (0,3%)	93 (23,4%)	4 (1%)		
szczepiony (>91 dni przed włączeniem%)	229 (68,4%)	27 (8,1%)	6 (1,8%)	67 (20%)	6 (1,8%)		
<b>Droga podania szczepionki (w grupie &lt;18 lat%)</b>							
domięśniowa	11 (55%)	2 (10%)	0 (0%)	6 (30%)	1 (5%)		
donosowa	66 (80,5%)	0 (0%)	3 (3,7%)	13 (15,9%)	0 (0%)	0,022	
brak danych	5 (62,5%)	1 (12,5%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)		
<b>Pebody 2016:</b>							
Parametr	Kontrola, n (%)	Grypa typu B, n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)	Ogółem	p
<b>Wiek</b>							
0-4 lat	273 (71,3%)	19 (5%)	91 (23,8%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	383	
5-17 lat	392 (69,3%)	92 (16,3%)	78 (13,8%)	5 (0,9%)	1 (0,2%)	566	
18-44 lat	1022 (65,9%)	170 (11,0%)	348 (22,4%)	7 (0,5%)	5 (0,3%)	1 551	<0,0001
45-64 lat	636 (70%)	47 (5,2%)	211 (23,2%)	7 (0,8%)	7 (0,8%)	908	
≥65 lat	346 (84,6%)	19 (4,6%)	39 (9,5%)	4 (1%)	1 (0,2%)	409	
brak informacji	17 (70,8%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	24	
<b>Płeć</b>							
żeńska	1 627 (72,4%)	188 (8,4%)	417 (18,5%)	12 (0,5%)	8 (0,4%)	2 248	
męska	1 046 (66,4%)	162 (10,3%)	350 (22,2%)	12 (0,8%)	7 (0,4%)	1 576	<0,0001
brak informacji	13 (76,5%)	1 (5,9%)	3 (17,6%)	0 (0%)	0 (0%)	17	
<b>Baza danych</b>							
Irlandia Płn.	76 (49%)	22 (14,2%)	51 (32,9%)	0 (0%)	6 (3,9%)	155	
RCGP (Anglia)	1148 (64%)	179 (10%)	449 (25%)	19 (1,1%)	0 (0%)	1 793	
SMN (Anglia)	138 (67%)	12 (5,8%)	50 (24,3%)	1 (0,5%)	5 (2,4%)	206	<0,0001
Szkocja	1242 (81,8%)	101 (6,6%)	172 (11,3%)	3 (0,2%)	4 (0,3%)	1,519	
Walia	82 (48,8%)	37 (22%)	48 (28,6%)	1 (0,6%)	0 (0%)	168	

Badania Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020 (5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna)

Grupa ryzyka						
nie	1794 (66,5%)	276 (10,2%)	607 (22,5%)	14 (0,5%)	9 (0,3%)	2 697
tak	817 (79,7%)	53 (5,2%)	141 (13,8%)	9 (0,9%)	6 (0,6%)	1 025 <0,0001
brak informacji	75 (63%)	22 (18,5%)	22 (18,5%)	1 (0,8%)	0 (0%)	119
Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu						
0-1 dni	292 (67,6%)	41 (9,5%)	95 (22,0%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)	432
2-4 dni	1351 (66,1%)	216 (10,6%)	463 (22,6%)	14 (0,7%)	5 (0,2%)	2 045 <0,0001
5-7 dni	1043 (76,5%)	94 (6,9%)	212 (15,5%)	8 (0,6%)	8 (0,6%)	1 364
Status szczepienia						
nieszczepiony	1959 (66,4%)	308 (10,4%)	658 (22,3%)	15 (0,5%)	13 (0,4%)	2 949
szczepiony (14-91 dni przed włączeniem)	377 (89,8%)	6 (1,4%)	33 (7,9%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	420 <0,0001
szczepiony (>91 dni przed włączeniem)	350 (74,2%)	37 (7,8%)	79 (16,7%)	6 (1,3%)	1 (0,2%)	472
Droga podania szczepionki (w grupie <18 lat)						
brak szczepienia	402 (65,5%)	94 (15,5%)	112 (18,2%)	6 (1%)	1 (0,2%)	614
domięśniowa	16 (84,2%)	3 (15,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	19 0,01
donosowa	89 (77,4%)	4 (3,5%)	22 (19,1%)	0 (0%)	0 (0%)	115
brak danych	12 (70,6%)	1 (5,9%)	4 (23,5%)	0 (0%)	0 (0%)	17

Pebody 2017:

Parametr	Kontrola, n (%)	Grypa typu B, n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)	p
<b>Ogółem</b>						
N	2222	70	514	5	70	-
<b>Wiek</b>						
<2 lat	125 (87,4%)	1 (0,7%)	15 (10,5%)	0 (0%)	2 (1,4%)	<0,0001
2-11 lat	313 (83,5%)	5 (1,3%)	52 (13,9%)	1 (0,3%)	4 (1,1%)	

**Badania Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020 (5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna)**

12-17 lat	146 (69,9%)	9 (4,3%)	50 (23,9%)	0 (0%)	4 (1,9%)	
18-44 lat	774 (76,1%)	26 (2,6%)	187 (18,4%)	1 (0,1%)	29 (2,9%)	
45-64 lat	534 (74,3%)	17 (2,4%)	140 (19,5%)	2 (0,3%)	26 (3,6%)	
≥65 lat	313 (78,6%)	12 (3%)	67 (16,8%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	
brak informacji	17 (85%)	0 (0%)	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Płeć</b>						
żeńska	1352 (78,1%)	45 (2,6%)	293 (16,9%)	3 (0,2%)	39 (2,3%)	
męska	864 (75,7%)	25 (2,2%)	219 (19,2%)	2 (0,2%)	31 (2,7%)	0,144
brak informacji	6 (75%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Baza danych</b>						
Irlandia Płn.	75 (66,4%)	4 (3,5%)	30 (26,5%)	2 (1,8%)	2 (1,8%)	
RCGP (Anglia)	720 (74,2%)	0 (0%)	250 (25,7%)	1 (0,1%)	0 (0%)	
SMN (Anglia)	107 (74,3%)	2 (1,4%)	34 (23,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	<0,0001
Szkocja	1233 (81,7%)	62 (4,1%)	147 (9,7%)	1 (0,1%)	67 (4,4%)	
Walia	87 (60,8%)	2 (1,4%)	53 (37,1%)	1 (0,7%)	0 (0%)	
<b>Grupa ryzyka</b>						
nie	1379 (76,2%)	46 (2,5%)	335 (18,5%)	3 (0,2%)	46 (2,5%)	
tak	654 (79,1%)	18 (2,2%)	136 (16,4%)	2 (0,2%)	17 (2,1%)	0,106
brak informacji	189 (77,1%)	6 (2,4%)	43 (17,6%)	0 (0%)	7 (2,9%)	
<b>Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu</b>						
0-1 dni	262 (75,1%)	4 (1,1%)	76 (21,8%)	1 (0,3%)	6 (1,7%)	
2-4 dni	1165 (74,9%)	45 (2,9%)	300 (19,3%)	2 (0,1%)	44 (2,8%)	<0,0001
5-7 dni	795 (81,5%)	21 (2,2%)	138 (14,1%)	2 (0,2%)	20 (2%)	
<b>Status szczepienia</b>						



**Badania Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020 (5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna)**

nieszczepiony	1642 (76,4%)	55 (2,6%)	389 (18,1%)	5 (0,2%)	57 (2,7%)	
szczepiony (14-91 dni przed włączeniem)	347 (82,4%)	5 (1,2%)	61 (14,5%)	0 (0%)	8 (1,9%)	0,016
szczepiony (>91 dni przed włączeniem)	233 (74,7%)	10 (3,2%)	64 (20,5%)	0 (0%)	5 (1,6%)	
<b>Status szczepienia w poprzednich sezonach (w grupie 2-17 lat)</b>						
nieszczepieni w sezonie 2016/2017 oraz 2015/2016	240 (74,5%)	10 (3,1%)	65 (20,2%)	1 (0,3%)	6 (1,9%)	
szczepieni tylko w sezonie 2015/2016	61 (91%)	2 (2%)	4 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,0001
szczepieni tylko w sezonie 2016/2017	27 (75%)	1 (1%)	8 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
szczepieni w sezonie 2016/2017 oraz 2015/2016	63 (95,5%)	0 (0%)	3 (4,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Droga podania szczepionki (w grupie 2-17 lat)</b>						
brak szczepienia	344 (75,8%)	13 (2,9%)	89 (19,6%)	1 (0,2%)	7 (1,5%)	
domięśniowa	9 (81,8%)	0 (0%)	2 (18,2%)	0 (0%)	0 (0%)	bd.
donosowa	101 (89,4%)	1 (0,9%)	11 (9,7%)	0 (0%)	0 (0%)	
brak danych	5 (83,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	

**Pebody 2019:**

Parametr	Kontrola, n (%)	Grypa typu B, n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	Grypa typu A (nieokreślona), n (%)	Ogółem	p
N	1768	766	96	431	22	3083*	-
<b>Wiek</b>							
0-1 roku	153 (87,4%)	7 (4,0%)	7 (4,0%)	8 (4,6%)	0 (0%)	175	
2-11 lat	212 (58,4%)	71 (19,6%)	22 (6,1%)	58 (16,0%)	0 (0%)	363	< 0,0001
12-17 lat	98 (48,8%)	66 (32,8%)	5 (2,5%)	28 (13,9%)	4 (2,0%)	201	
18-44 lat	587 (56,7%)	267 (25,8%)	31 (3,0%)	143 (13,8%)	7 (0,7%)	1035	
45-64 lat	447 (51,9%)	261 (30,3%)	22 (2,6%)	122 (14,2%)	10 (1,2%)	862	

**Badania Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020 (5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna)**

≥65 lat	270 (60,5%)	94 (21,1%)	9 (2,0%)	72 (16,1%)	1 (0,2%)	446	
brak informacji	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1	
<b>Płeć</b>							
żeńska	1083 (59,9%)	416 (23,0%)	49 (2,7%)	247 (13,7%)	14 (0,8%)	1809	
męska	671 (53,4%)	346 (27,5%)	47 (3,7%)	184 (14,6%)	8 (0,6%)	1256	0,004
brak informacji	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18	
<b>Baza danych</b>							
Irlandia Płn.	99 (37,5%)	85 (32,2%)	6 (2,3%)	66 (25,0%)	8 (3,0%)	264	
RCGP (Anglia)	1203 (61,6%)	484 (24,8%)	76 (3,9%)	189 (9,7%)	0 (0%)	1952	
SMN (Anglia)	86 (52,8%)	51 (31,3%)	6 (3,7%)	16 (9,8%)	4 (2,5%)	163	< 0,0001
Szkocja	266 (53,7%)	79 (16,0%)	5 (1,0%)	135 (27,3%)	10 (2,0%)	495	
Walia	114 (54,5%)	67 (32,1%)	3 (1,4%)	25 (12,0%)	0 (0%)	209	
<b>Grupa ryzyka</b>							
nie	1075 (54,9%)	553 (28,2%)	62 (3,2%)	258 (13,2%)	11 (0,6%)	1959	
tak	545 (63,9%)	139 (16,3%)	25 (2,9%)	137 (16,1%)	7 (0,8%)	853	< 0,0001
brak informacji	148 (54,6%)	74 (27,3%)	9 (3,3%)	36 (13,3%)	4 (1,5%)	271	
<b>Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu</b>							
0-1 dni	240 (57,0%)	78 (18,5%)	13 (3,1%)	85 (20,2%)	5 (1,2%)	421	
2-4 dni	867 (52,7%)	458 (27,8%)	59 (3,9%)	252 (15,3%)	10 (0,6%)	1646	< 0,0001
5-7 dni	661 (65,1%)	230 (22,6%)	24 (2,4%)	94 (9,3%)	7 (0,7%)	1016	
<b>Status szczepienia (w grupie 2-17 lat)</b>							
nieszczepiony	252 (53,5%)	127 (27,0%)	26 (5,5%)	62 (13,2%)	4 (0,8%)	471	
szczepiony (QIV, zastrzyk)	9 (81,8%)	1 (9,1%)	0 (0%)	1 (9,1%)	0 (0%)	11	0,52

**Badania Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020 (5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna)**

szczepiony  
(LAIV4, dono-  
sowo) 49 (59,8%) 9 (11,0%) 1 (1,2%) 23 (28,0%) 0 (0%) 82

Pebody 2020:

Parametr	Kontrola, n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	grypa typu A (nieokreślony), n (%)	Grypa typu B, n (%)	p
N	1553	584	170	14	9	-
<b>Wiek</b>						
0-1 roku	160 (84%)	24 (13%)	4 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	
2-11 lat	169 (63%)	77 (29%)	21 (8%)	2 (1%)	0 (0%)	
12-17 lat	88 (67%)	29 (22%)	14 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001
18-44 lat	535 (62%)	255 (29%)	64 (7%)	5 (1%)	3 (0%)	
45-64 lat	364 (62%)	171 (29%)	39 (7%)	6 (1%)	4 (1%)	
≥65 lat	237 (81%)	28 (9%)	28 (10%)	0 (0%)	1 (0%)	
<b>Sex</b>						
żeńska	908 (67%)	334 (25%)	95 (7%)	7 (1%)	6 (0%)	
męska	638 (66%)	248 (25%)	74 (8%)	7 (1%)	3 (0%)	0,429
brak informacji	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Baza danych</b>						
Irlandia Płn.	79 (53%)	45 (31%)	16 (11%)	9 (6%)	1 (1%)	
RCGP (Anglia)	1132 (68%)	403 (24%)	134 (8%)	0 (0%)	1 (1%)	
SMN (Anglia)	101 (73%)	23 (17%)	8 (6%)	4 (3%)	2 (1%)	<0,001
Szkocja	155 (70%)	57 (26%)	7 (3%)	1 (0%)	2 (1%)	
Walia	86 (58%)	56 (38%)	5 (3%)	0 (0%)	1 (1%)	
<b>Grupa ryzyka</b>						
nie	949 (63%)	416 (28%)	116 (8%)	9 (1%)	7 (0%)	
tak	491 (74%)	126 (19%)	45 (7%)	4 (1%)	2 (0%)	<0,001
brak informacji	113 (68%)	42 (25%)	9 (5%)	1 (1%)	0 (0%)	
<b>Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu</b>						
0-1 dni	226 (70%)	85 (26%)	14 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	
2-4 dni	789 (62%)	354 (27%)	115 (9%)	12 (1%)	8 (1%)	<0,001
5-7 dni	538 (74%)	145 (20%)	41 (6%)	2 (0%)	1 (0%)	
<b>Status szczepienia (w grupie 2-17 lat)</b>						
nieszczepiony	191 (61%)	92 (30%)	26 (8%)	2 (1%)	0 (0%)	<0,001

**Badania Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020 (5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna)**

szczepiony (nieokreślony)	10 (77%)	1 (8%)	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
szczepiony (QIV, zastrzyk)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
szczepiony (LAIV4, donosowo)	54 (73%)	13 (18%)	7 (9%)	0 (0%)	0 (0%)

**Pebody 2015:**

Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 4442

Przyczyny wykluczenia próbek:

- próbka sprzed 1 października 2014: 102
- nieznan status zakażenia wirusem grypy: 12
- kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 5
- nieznan status szczepienia: 116
- szczepienie ≤14 dni od pojawienia się objawów: 77
- nieznan data wystąpienia objawów: 277
- pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 922

Próbki uwzględnione w analizie: 2931

Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 902

Próbki ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 2029

**Pebody 2016:**

Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 5811

Przyczyny wykluczenia próbek:

- próbka sprzed 1 października 2015: 113
- nieznan status zakażenia wirusem grypy: 12
- kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 1
- nieznan status szczepienia: 194
- szczepienie ≤14 dni od pojawienia się objawów: 101
- nieznan data wystąpienia objawów: 242
- pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 1319

Próbki uwzględnione w analizie: 3841

Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 1155

Próbki ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 2686

**Pebody 2017:**

Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 4251

Przyczyny wykluczenia próbek:

- próbka sprzed 1 października 2016: 95
- nieznan status zakażenia wirusem grypy: 44
- kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 4
- nieznan status szczepienia: 163
- szczepienie ≤14 dni od pojawienia się objawów: 90
- nieznan data wystąpienia objawów: 227
- pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 747

Próbki uwzględnione w analizie: 2881

Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 659

Próbki ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 2222

**Pebody 2019:**

Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 3992

Przyczyny wykluczenia próbek:

**Przeptyw chorych**

**Badania Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020 (5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna)**

- próbka sprzed 1 października 2017: 35
  - kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 4
  - nieznan status szczepienia: 136
  - szczepienie  $\leq 14$  dni od pojawienia się objawów: 59
  - nieznan data wystąpienia objawów: 252
  - pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 426
- Próbki uwzględnione w analizie: 3080
- Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 1312 (w tym grypa typu A 546 i grypa typu B 766)
- Próbki ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 1768

**Pebody 2020:**

- Liczba próbek u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 2702
- Przyczyny wykluczenia próbek:
- próbka sprzed 1 października 2018: 12
  - kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 0
  - nieznan status szczepienia: 80
  - szczepienie  $\leq 14$  dni od pojawienia się objawów: 37
  - nieznan data wystąpienia objawów: 94
  - pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 127
- Próbki uwzględnione w analizie: 2326
- Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 773 (w tym grypa typu A 764 i grypa typu B 9)
- Próbki ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 1553

Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
<b>Sezon 2014-2015</b>			
<18 lat	<b>Dopasowana:</b>	<b>Dopasowana:</b>	Dopasowanie względem wieku, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych
	A ogółem: 31,2 (-29,5; 63,4)	A ogółem: -69,4 (-409; 43,7)	
	A/H3N2: 35,0 (-29,9; 67,5)	A/H3N2: -73,2 (-456,9; 46,2)	
	B ogółem: 100 (17; 100)	B ogółem: -123,7 (-1 343; 65,3)	
<b>Sezon 2015-2016</b>			
2-17 lat	<b>Dopasowana:</b>	<b>Dopasowana:</b>	Dopasowanie względem wieku, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych
	Ogółem: 57,6 (25,1; 76,0)	Ogółem: 77,8 (7,3; 94,7)	
	A/H1N1 pdm09: 41,5 (-8,5; 68,5)	A/H1N1 pdm09: 100 (13; 100)	
	B ogółem: 81,4 (39,7; 94,3)	B ogółem: 56,3 (-121,6; 91,4)	
	<b>Bez dopasowania:</b>	<b>Bez dopasowania:</b>	
Ogółem: 44,6 (11,6; 65,3)	Ogółem: 64,4 (-23,4; 89,8)		
A/H1N1 pdm09: 11,3 (-47,9; 46,8)	A/H1N1 pdm09: 100 (13; 100)		
B ogółem: 81 (46,9; 93,2)	B ogółem:		
<b>Sezon 2016-2017</b>			
2-17 lat	<b>Dopasowana:</b>	<b>Dopasowana:</b>	Dopasowanie względem wieku, płci, miesiąca, obszaru badania
	Ogółem: 65,8 (30,3; 83,2)	Ogółem: 43,2 (-183,5; 88,6)	
	A ogółem: 63,3 (22,0; 82,7)	A ogółem: 30,9 (-260,3; 86,7)	

*Badania Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020 (5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna)*

A/H3N2: 57 (7,7; 80,0)	A/H3N2: 24,9 (-296,1; 85,8)	oraz schematu pozyskiwania danych
B ogółem: 78,6 (-86,0; 97,5)	B ogółem: bd.	
<b>Bez dopasowania:</b>	<b>Bez dopasowania:</b>	
Ogółem: 62,8 (29,8; 80,3)	Ogółem: 30,5 (-226,5; 88,6)	
A ogółem: 61,4 (25,1; 80,1)	A ogółem: 21,2 (-270,8; 83,3)	
A/H3N2: 57,9 (18,2; 78,3)	A/H3N2: 14,1 (-304,6; 81,8)	
B ogółem: 73,8 (-102,7; 96,6)	B ogółem: bd.	

#### Sezon 2017-2018

2-17 lat	<p><b>Dopasowana:</b></p> <p>Ogółem: 26,9 (-32,6; 59,7)</p> <p>A/H1N1pdm09: 90,3 (16,4; 98,9)</p> <p>A/H3N2:-75,5 (-289,6; 21,0)</p> <p>B ogółem: 60,8 (8,2; 83,3)</p> <p><b>Bez dopasowania:</b></p> <p>Ogółem: 22,9 (-24,4; 52,2)</p> <p>A/H1N1pdm09: 78,3 (-64,1; 97,1)</p> <p>A/H3N2:-94,1 (-243,7;-9,6)</p> <p>B ogółem: 64,7 (25,9; 83,2)</p>	-	Dopasowanie względem wieku, grupy ryzyka, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych (podano informacje tylko dla QLAIV)
----------	---	---	---

#### Sezon 2018-2019

2-17 lat	<p><b>Dopasowana:</b></p> <p>Ogółem: 48,6 (-4,4; 74,7)</p> <p>A ogółem: 48,6 (-4,4; 74,7)</p> <p>A/H1N1: 49,9 (-14,3; 78,0)</p> <p><b>Bez dopasowania:</b></p> <p>Ogółem: 41,0 (-3,4; 66,4)</p> <p>A ogółem: 41,0 (-3,4; 66,4)</p> <p>A/H1N1: 50,0 (3,8; 74,0)</p>	-	Dopasowanie względem wieku, grupy ryzyka, płci, miesiąca, obszaru badania oraz schematu pozyskiwania danych (podano informacje tylko dla QLAIV)
----------	--	---	---

#### Uwagi

- brak

### 17.9.3.1.2 Badania sezonowe w UK – dane o hospitalizacji

Tabela 168. Charakterystyka (*critical appraisal*) badań o hospitalizacji z powodu grypy z 1 rejestru angielskiego (*Respiratory DataMart System*).

*Boddington 2019 i Pebody 2020a (Respiratory DataMart System)*

<b>Rodzaj badania</b>	postmarketingowe badania obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	<b>Okres obserwacji</b>	sezon grypowy 2015-2016 ( <i>Boddington 2019</i> ) i sezon grypowy 2018-2019 ( <i>Pebody 2020a</i> )
-----------------------	--	-------------------------	--

**Boddington 2019 i Pebody 2020a (Respiratory DataMart System)**

<b>Skala NOS</b>	D: ****; C: **; E: ***	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIIE
<b>Liczba ośrodków</b>	1 rejestr (Anglia)	<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocenę parametru efektywności szczepienia VE (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i> ) wyrażonego w %, który ogólnie definiowano jako $100 \times (1 - \text{dopasowane OR})$ , gdzie OR oznaczało iloraz szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzoną infekcją wirusem grypy do szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzonym brakiem infekcji wirusem grypy; prezentowano informacje na temat skuteczności szczepionki w zapobieganiu grypie wymagającej hospitalizacji		
<b>Interwencja</b>	<p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Boddington 2019</i>: Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon</li> <li>• <i>Pebody 2020a</i>: Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie – szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2018-2019</li> </ul> <p><b>Kontrola:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Boddington 2019</i>: Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon</li> <li>• <i>Pebody 2020a</i>: Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2018-2019 (cztero- lub trzywalentna) i brak szczepienia</li> </ul>		
<b>Kryteria włączenia/wykluczenia</b>	<p><i>Boddington 2019</i>:</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przypadki i kontrole w wieku 2-16 lat rezydujące na terenie Anglii identyfikowano z rejestru <i>Respiratory DataMart System</i> w okresie od 40 tyg. 2015 r. do 20 tyg. 2016 r. (jako przypadki traktowano osoby z laboratoryjnie potwierdzoną grypą typu A i/lub B (przy użyciu RT-PCR) – w tym okresie osoby te były też poddane hospitalizacji)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzieci, których badania wykazały infekcję innymi wirusami oddechowymi</li> <li>▪ inny typ grypy</li> <li>▪ nieznan status szczepienia</li> <li>▪ szczepienie w ciągu &lt; 14 dni przed wystąpieniem objawów</li> <li>▪ objawy pojawiające się przed 1 września 2015 lub po 1 września 2016</li> <li>▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu &gt;7 dni</li> <li>▪ pobranie wymazu przed wystąpieniem objawów</li> </ul> <p><i>Pebody 2020a</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ do badania włączano dzieci w wieku 2-17 lat (w dniu odcięcia danych 31 sierpnia 2018 r.), którzy byli przyjęci do szpitala i którzy mieli wykonany wymaz między 40 tyg. 2018 r. a 20 tyg. 2019 r. Każdy z chorych musiał mieć wykonany test RT-PCR w kierunku zakażenia wirusem grypy (osoby dodatkowo traktowano jako przypadki, a ujemne jako kontrole)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci którzy zgłosili się do placówek opieki zdrowotnej z objawami grypopodobnymi (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) &lt;14 dni od szczepienia</li> <li>▪ brak danych dotyczących dokładnej daty pojawienia się objawów (ILI)</li> <li>▪ okres od początku objawów do pobrania wymazu &gt;7 dni</li> <li>▪ próbka pobrana przed 1 października 2018 r.</li> </ul>		

**Boddington 2019 i Pebody 2020a (Respiratory DataMart System)**

- brak danych dotyczących statusu szczepienia
- kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV
- brak danych dotyczących statusu grypy

**Boddington 2019:**

Parametr	Przypadki	Kontrola	Ogółem	p
N	348	629	977	-
<b>Wiek</b>				
2-4	156 (44,8%)	310 (49,3%)	466	
5-6	50 (14,4%)	81 (12,9%)	131	
7-8	46 (13,2%)	68 (10,8%)	114	0,556
9-11	36 (10,3%)	56 (8,9%)	92	
12-16	60 (17,2%)	114 (18,1%)	174	
<b>Rasa</b>				
rasa biała	250 (71,8%)	495 (78,7%)	745	
rasa azjatycka	57 (16,4%)	72 (11,4%)	129	
rasa czarna	5 (1,4%)	15 (2,4%)	20	0,028
inna	31 (8,9%)	38 (6,0%)	69	
brak informacji	5 (1,4%)	9 (1,4%)	14	
<b>Płeć</b>				
żeńska	158 (45,4%)	308 (49,0%)	466	
męska	190 (54,6%)	321 (51,0%)	511	0,285
<b>Grupa ryzyka</b>				
tak	101 (29,0%)	333 (52,9%)	434	
nie	132 (37,9%)	251 (39,9%)	383	< 0,0001
brak informacji	115 (33,0%)	45 (7,2%)	160	
<b>Status szczepienia</b>				
tak	78 (26,3%)	219 (73,7%)	297	
nie	270 (39,7%)	410 (60,3%)	680	< 0,0001
<b>Droga podania szczepionki</b>				
domięśniowo	27 (7,8%)	78 (12,4%)	105	
donosowo	46 (13,2%)	127 (20,2%)	173	0,869
brak informacji	5 (1,4%)	15 (2,4%)	20	

Charakterystyka populacji

**Pebody 2020a:**



**Boddington 2019 i Pebody 2020a (Respiratory DataMart System)**

Parametr	Kontrola, n (%)	grypa typu A (H1N1), n (%)	grypa typu A (H3N2), n (%)	grypa typu A (nieokreślony), n (%)	Grypa typu B, n (%)	p
N	679	104	40	156	6	-
<b>Wiek</b>						
2-4 lat	344 (68%)	58 (11%)	17 (3%)	86 (17%)	3 (1%)	0,723
5-9 lat	151 (70%)	19 (9%)	6 (3%)	37 (17%)	3 (1%)	
10-17 lat	184 (70%)	27 (10%)	17 (6%)	33 (13%)	1 (0%)	
<b>Grupa ryzyka</b>						
żeńską	324 (71%)	46 (10%)	18 (4%)	69 (15%)	2 (0%)	0,275
męską	355 (67%)	58 (11%)	22 (4%)	69 (15%)	4 (1%)	
<b>Grupa ryzyka</b>						
nie	299 (60%)	71 (14%)	24 (5%)	105 (21%)	2 (0%)	<0,001
tak	333 (81%)	23 (6%)	14 (3%)	105 (21%)	2 (0%)	
brak informacji	47 (64%)	10 (14%)	2 (3%)	12 (16%)	2 (3%)	
<b>Czas od wystąpienia objawów do pobrania wymazu</b>						
0-1 dni	155 (61%)	25 (10%)	17 (7%)	56 (22%)	2 (1%)	0,871
2-4 dni	139 (63%)	31 (14%)	12 (5%)	38 (17%)	1 (0%)	
5-7 dni	82 (62%)	23 (17%)	4 (3%)	38 (17%)	0 (0%)	
brak informacji	303 (40%)	25 (3%)	7 (1%)	38 (5%)	3 (50%)	
<b>Status szczepienia (w grupie 2-17 lat)</b>						
nieszczepiony	391 (64%)	87 (87%)	28 (5%)	112 (18%)	5 (1%)	<0,001
LAIV4	194 (74%)	19 (7%)	10 (4%)	38 (15%)	1 (0%)	
IIV	87 (87%)	6 (6%)	2 (2%)	38 (15%)	0 (0%)	
szczepiony (nieokreślony)	87 (87%)	1 (11%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	

Liczba próbek w badaniu *Boddington 2019*: 10779 (od 10169 dzieci).

Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 3161 dzieci

- A(H1N1)pdm09: 1053
- A(H3N2): 951
- Nieznany: 77
- Typ B: 1080
- Koinfekcja A i B: 17

W czasie 4 sezonów, 1948 dzieci otrzymało  $\geq 1$  szczepionkę przeciw grypie  $\geq 14$  dni przed datą pobrania próbek: LAIV: 858, IIV: 1090

Liczba próbek w próbie *Pebody 2020a* u pacjentów z objawami grypopodobnymi odnaleziona w bazach danych: 2702

Przyczyny wykluczenia próbek:

- próbka sprzed 1 października 2018: 12

**Przeływ chorych**

**Boddington 2019 i Pebody 2020a (Respiratory DataMart System)**

- kontaminacja wymazu szczepami pochodzącymi ze szczepionki LAIV: 0
- nieznan status szczepienia: 80
- szczepienie ≤14 dni od pojawienia się objawów: 37
- nieznan data wystąpienia objawów: 94
- pobranie wymazu powyżej 7 dni od wystąpienia objawów: 127

Próbki uwzględnione w analizie: 2326

Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 773 (w tym grypa typu A 764 i grypa typu B 9)

Próbki ujemne w kierunku zakażenia wirusem grypy (kontrola): 1553

	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
Skuteczność	<b>Sezon 2015-2016</b>			
	2-16 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 41,9 (7,3; 63,6)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 28,8 (-31,1; 61,3)	Dopasowanie względem wieku, płci, grupy etnicznej, grupy ryzyka, miesiąca, regionu i deprivacji ( <i>Index of Multiple Deprivation score</i> )
		A/H1N1 pdm09: 42,4 (-7,8; 69,2)	A/H1N1 pdm09: 46,3 (-40,9; 79,5)	
		A ogółem: 27,9 (-22,6; 57,6)	A ogółem: 50,6 (-15,4; 78,8)	
B ogółem: 61,0 (11,3; 82,8)	B ogółem: -13,8 (-160,0; 50,2)			
Skuteczność	<b>Sezon 2018-2019</b>			
	2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 49,1 (25,9; 65,0)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 64,4 (29,4; 82,0)	Dopasowanie względem wieku, grupy ryzyka, miesiąca, regionu i deprivacji ( <i>Index of Multiple Deprivation score</i> )
		A ogółem: 52,2 (30,0; 67,3)	A ogółem: 64,2 (28,7; 82,0)	
		A/H1N1 pdm09: 70,7 (41,8; 85,3)	A/H1N1 pdm09: 44,4 (-51,9; 79,6)	
A/H3N2: 20,1 (-87,3; 65,9)				
Uwagi	▪ brak			

**17.9.3.1.3 Badanie SIVEII**Tabela 169. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania SIVE II.

<b>SIVE II (Simpson 2020)</b>			
Rodzaj badania	postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	Okres obserwacji	sezony grypowe od 2010-2011 do 2015-2016 (dane o VE dla dzieci w wieku 2-11 lat dostępne były dla 2 ostatnich sezonów)
Skala NOS	D: ****; C: **; E: ***	Klasyfikacja AOTMIIT	IIIE
Liczba ośrodków	5 rejestrów (w tym dane z praktyki ogólnej, Szkocja)	Sponsor	National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme
Analiza statystyczna	Ocenę parametru efektywności szczepienia VE (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i> ) wyrażonego w %, który definiowano jako $100 \times (1 - \text{dopasowane OR})$ , gdzie OR oznaczało iloraz szansy bycia		

## SIVE II (Simpson 2020)

zaszczepionym wśród osób z potwierdzoną infekcją wirusem grypy do szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzonym brakiem infekcji wirusem grypy

<b>Interwencja</b>	<p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Szczepionka LAIV (na podstawie danych literaturowych przyjęto, że jest to szczepionka czterowalentna) podawana dzieciom w wieku 2-11 lat i zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej w określonym sezonie</li> </ul> <p><b>Kontrola:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W populacji dzieci stosowano tylko LAIV</li> </ul>																														
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Włączano informacje na temat dzieci w wieku 2-11 lat leczonych w ramach praktyki ogólnej od 230 szkockich lekarzy w powiązaniu z danymi z następujących rejestrów: <i>Scottish Immunisation &amp; Recall Service, Health Protection Scotland virology database, Scottish hospitals and the Scottish death register</i></li> </ul>																														
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zdefiniowano</li> </ul>																														
<b>Charakterystyka populacji</b>	W badaniu nie przedstawiono takich informacji																														
<b>Przeptyw chorych</b>	Nie przedstawiono szczegółowych informacji o dostępności danych dla dzieci w wieku 2-11 lat. Podano jedynie, że 40% dzieci w wieku przedszkolnych i 60% dzieci uczęszczających do szkoły podstawowej, które znajdowały się w analizowanym rejestrze, zostało zaszczepionych LAIV (w obu analizowanych sezonach).																														
<b>Skuteczność</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Populacja</th> <th>Efektywność QLAIV, % (95% CI)</th> <th>Efektywność IIV, % (95% CI)</th> <th>Uwagi/komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;"><b>Sezon 2014-2015</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2-11 lat</td> <td colspan="3"><b>Dopasowana:</b></td> </tr> <tr> <td>A+B: 20,54 (-18,53; 46,73) A ogółem: 11,36 (-35,31; 41,93) A/H1N1: -468,38 (-5949,37; 46,60) A(H3): 30,67 (-10,95; 56,68) B ogółem: 69,56 (-9,04; 91,50)</td> <td>-</td> <td>Bez dopasowania dotyczyły tylko dopasowania względem czasu (dni)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2-11 lat</td> <td colspan="3"><b>Bez dopasowania:</b></td> </tr> <tr> <td>A+B: 18,72 (-19,91; 44,91) A ogółem: 11,09 (-33,87; 40,95) A/H1N1: -474,59 (-5469,42; 40,72) A(H3): 27,04 (-14,77; 53,62) B ogółem: 62,50 (-31,41; 89,30)</td> <td>-</td> <td>Dopasowanie względem czasu (dni), wieku, klinicznych grup ryzyka i lokalizacji wymazu (szpital czy praktyka ogólna)  Podano informacje tylko dla LAIV</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;"><b>Sezon 2015-2016</b></td> </tr> <tr> <td>2-11 lat</td> <td>A+B: 58,09 (39,08; 71,17) A ogółem: 46,38 (19,77; 64,16)</td> <td>-</td> <td>Bez dopasowania dotyczyły tylko dopasowania względem czasu (dni)</td> </tr> </tbody> </table>	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz	<b>Sezon 2014-2015</b>				2-11 lat	<b>Dopasowana:</b>			A+B: 20,54 (-18,53; 46,73) A ogółem: 11,36 (-35,31; 41,93) A/H1N1: -468,38 (-5949,37; 46,60) A(H3): 30,67 (-10,95; 56,68) B ogółem: 69,56 (-9,04; 91,50)	-	Bez dopasowania dotyczyły tylko dopasowania względem czasu (dni)	2-11 lat	<b>Bez dopasowania:</b>			A+B: 18,72 (-19,91; 44,91) A ogółem: 11,09 (-33,87; 40,95) A/H1N1: -474,59 (-5469,42; 40,72) A(H3): 27,04 (-14,77; 53,62) B ogółem: 62,50 (-31,41; 89,30)	-	Dopasowanie względem czasu (dni), wieku, klinicznych grup ryzyka i lokalizacji wymazu (szpital czy praktyka ogólna)  Podano informacje tylko dla LAIV	<b>Sezon 2015-2016</b>				2-11 lat	A+B: 58,09 (39,08; 71,17) A ogółem: 46,38 (19,77; 64,16)	-	Bez dopasowania dotyczyły tylko dopasowania względem czasu (dni)
	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz																											
<b>Sezon 2014-2015</b>																															
2-11 lat	<b>Dopasowana:</b>																														
	A+B: 20,54 (-18,53; 46,73) A ogółem: 11,36 (-35,31; 41,93) A/H1N1: -468,38 (-5949,37; 46,60) A(H3): 30,67 (-10,95; 56,68) B ogółem: 69,56 (-9,04; 91,50)	-	Bez dopasowania dotyczyły tylko dopasowania względem czasu (dni)																												
2-11 lat	<b>Bez dopasowania:</b>																														
	A+B: 18,72 (-19,91; 44,91) A ogółem: 11,09 (-33,87; 40,95) A/H1N1: -474,59 (-5469,42; 40,72) A(H3): 27,04 (-14,77; 53,62) B ogółem: 62,50 (-31,41; 89,30)	-	Dopasowanie względem czasu (dni), wieku, klinicznych grup ryzyka i lokalizacji wymazu (szpital czy praktyka ogólna)  Podano informacje tylko dla LAIV																												
<b>Sezon 2015-2016</b>																															
2-11 lat	A+B: 58,09 (39,08; 71,17) A ogółem: 46,38 (19,77; 64,16)	-	Bez dopasowania dotyczyły tylko dopasowania względem czasu (dni)																												

## SIVE II (Simpson 2020)

A/H1N1: 40,39 (8,21; 61,29)

A(H3): 100,00 (nieskończoność; 100,00)

B ogółem: 88,27 (63,86; 96,19)

**Bez dopasowania:**

A+B: 57,71 (39,45; 70,46)

A ogółem: 51,62 (28,95; 67,06)

A/H1N1: 46,27 (18,90; 64,40)

A(H3): 100,00 (nieskończoność; 100,00)

B ogółem: 82,86 (50,51; 94,07)

Dopasowanie względem czasu (dni), wieku, klinicznych grup ryzyka i lokalizacji wymazu (szpital czy praktyka ogólna)

Podano informacje tylko dla LAIV

**Uwagi**

- na podstawie danych z projektu SIVE wskaźnik szczepień LAIV u dzieci oszacowano na 60%, a wskaźnik dodatkiego wymazu u niezaszczepionych dzieci na 20% – takie założenie miało zapewnić 90% moc statystyczną do wykrycia skuteczności szczepionki na poziomie 31% na podstawie 1650 wymazów w jednym sezonie grypowym; zebranie 3300 wymazów z dwóch sezonów grypowych dawało 90% moc statystyczną do wykrycia skuteczności szczepionki na poziomie 22%;

## 17.9.3.1.4 Baum 2020

Tabela 170. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Baum 2020.

Baum 2020			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne obserwacyjne badania kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	<b>Okres obserwacji</b>	3 sezony grypowe: 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018 (rozpoczęły się pierwszego dnia 40 tyg. roku i kończyły ostatniego dnia 20 tyg. roku)
<b>Skala NOS</b>	D: ****; C: **; E: ***	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIIB
<b>Liczba ośrodków</b>	5 baz danych (Kanada)	<b>Sponsor</b>	European Centre for Disease Prevention and Control (2016-2017) i Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking (2017-2018)
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocenę parametru efektywności szczepienia VE (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i> ) wyrażonego w % szacowano z użyciem hazardu względnego		
<b>Interwencja</b>	<b>Interwencja:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (FlunezTetra) – wszystkie 3 analizowane sezony grypowe</li> </ul> <b>Kontrola:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sezon 2015-2016: Vaxigrip (99,8% z 6328 dawek IIV3), Influvac (0,2%) i Fluarix (0,0%; 2 dzieci)</li> </ul>		

## Baum 2020

- Sezon 2016-2017: Influvac (99,8% z 6938 dawek IIV3) i Vaxigrip (0,2%)
- Sezon 2017-2018: Influvac (88,4% z 6494 dawek) i Agrippal (11,6%)
- Brak szczepienia

w każdym sezonie część dzieci (odpowiednio 24, 59 i 87) otrzymało zarówno LAIV4, jak i IIV3

## Kryteria włączenia

- dwulatki zarejestrowane w Population Information System
- urodzone między: listopad 2012-grudzień 2013, listopad 2013-grudzień 2014 i listopad 2014-grudzień 2015
- zaszczepione przeciw grypie LAIV4 lub IIV3 - szczepienia zarejestrowane w krajowym rejestrze szczepień (*National Vaccination Register* [NVR]); brano również pod uwagę szczepienia podane na krótko przed rozpoczęciem sezonu, a więc od sierpnia do 39 tyg. danego roku

## Kryteria wykluczenia

- wcześniejszy pobyt za granicą i pobyt na obszarze poza NVR na początku analizowanego sezonu lub podczas wcześniejszych

## Charakterystyka populacji

W badaniu nie przedstawiono takich informacji

## Przeptyw chorych

Do każdego z analizowanych sezonów grypowych włączono: 2015-2016 60088 dzieci (1 dziecko zostało wykluczone wcześniej z grupy LAIV4 z powodu zaszczepienia IIV3 przed 40 tyg. roku), 2016-2017 60860 dzieci i 2017-2018 60345 dzieci (odpowiednio wykluczono w nich wcześniej 7 i 8 dzieci).

Liczba przypadków grypy:

- 2015-2016: 309 przypadków grypy A i 79 przypadków grypy B (w tym odpowiednio 61 i 12 hospitalizacji)
- 2016-2017: 273 przypadki grypy A i 9 grypy B (w tym odpowiednio 38 hospitalizacji z powodu grypy A)
- 2017-2018: 268 przypadków grypy A i 237 przypadków grypy B (w tym odpowiednio 19 i 32 hospitalizacje)

	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
Skuteczność	<b>Sezon 2015-2016</b>			
	2 lata	<b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 54,2 (32,2; 69,0)	<b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 77,2 (48,9; 89,8)	Bez dopasowania  Efektywność szczepienia wyznaczano przy pomocy hazardu względnego
		A ogółem: 45,8 (18,9; 63,7)	A ogółem: 90,3 (60,9; 97,6)	
		B ogółem: 83,4 (32,3; 95,9)	B ogółem: 34,6 (-79,5; 76,1)	
	<b>Sezon 2016-2017</b>			
	2 lata	<b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 20,3 (-12,7; 43,6)	<b>Bez dopasowania:</b> Ogółem: 24,5 (-29,8; 56,1)	Bez dopasowania  Efektywność szczepienia wyznaczano przy pomocy hazardu względnego
A ogółem: 21,1 (-12,1; 44,4)		A ogółem: 23,1 (-32,3; 55,3)		
B ogółem: 31,1 (-466,7; 91,6)				
<b>Sezon 2017-2018</b>				
2 lata	<b>Bez dopasowania:</b>	<b>Bez dopasowania:</b>	Bez dopasowania	

<i>Baum 2020</i>			
	Ogółem: 30,5 (10,9; 45,9)	Ogółem: -20,1 (-61,5; 10,7)	
	A ogółem: -21,8 (-62,4; 8,7)	A ogółem: -42,0 (-110,6; 4,2)	Efektywność szczepienia wyznaczano przy pomocy hazardu względnego
	B ogółem: 75,4 (57,7; 85,7)	B ogółem: -0,2 (-55,9; 35,6)	
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badanie <i>Baum 2020</i> również dotyczyło oceny skuteczności szczepienia przeciw grypie w populacji 2-latków w Finlandii, jednak w przeciwieństwie do próby <i>Nohynek 2016</i> zastosowano w nim szerszą definicję takiej populacji (zamiast dzieci urodzone w 2013 r. – dzieci urodzone od listopada 2012 r. do grudnia 2013 r. i podobną definicję w dwóch kolejnych sezonach grypowych)</li> </ul>		

### 17.9.3.1.5 Buchan 2018

Tabela 171. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Buchan 2018*.

<i>Buchan 2018</i>			
<b>Rodzaj badania</b>	postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	<b>Okres obserwacji</b>	4 sezony grypowe: od 2012-2013 do 2015-2016 (ogółem od 11.11.2012 do 30.04.2016)
<b>Skala NOS</b>	D: ****; C: **; E: ***	<b>Klasyfikacja AOTMI</b>	IIIE
<b>Liczba ośrodków</b>	5 baz danych (Kanada)	<b>Sponsor</b>	<i>Canadian Immunization Research Network (CIRN)</i>
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocenę parametru efektywności szczepienia VE (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i> ) wyrażonego w % szacowano przy użyciu OR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych; ponadto podano także iloraz szansy wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV do szansy wystąpienia grypy po szczepieniu IIV		
<b>Interwencja</b>	<p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon</li> </ul> <p><b>Kontrola:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon</li> <li>Brak szczepienia</li> </ul>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci w wieku 2-17 lat, które zgłosiły się do placówek opieki zdrowotnej (szpital, oddział ratunkowy, gabinet lekarski), od których pobrano próbkę w celu potwierdzenia zakażenia wirusem grypy</li> <li>zachorowanie w sezonie grypowym: 11 listopad 2012 do 1 czerwca 2013; 24 listopad 2013 do 19 kwietnia 2014; 5 października 2014 do 2 maja 2015; 13 grudzień 2015 do 30 kwietnia 2016</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pobranie próbki &gt;3 dni od przyjęcia do szpitala (w celu eliminacji zakażeń szpitalnych)</li> <li>ponownie pobrana próbka od tego samego dziecka w czasie jednego sezonu grypowego (włączano pierwszą próbkę dodatnią w kierunku zakażenia grypą lub pierwszą próbkę z wynikiem w kierunku zakażenia grypą w danym sezonie grypowym, jeśli wszystkie próbki były ujemne)</li> </ul>		

## Buchan 2018

- brak kompletnych danych dotyczących szczepienia (np. brak danych dotyczących typu zastosowanej szczepionki)
- brak kompletnego szczepienia (dzieci <9 roku życia, dla których był to pierwszy sezon szczepień, a otrzymały tylko jedną dawkę szczepionki lub dwie dawki w odstępie <28 dni między dawkami)
- okres między szczepieniem, a pobraniem próbki <14 dni
- szczepienie w okresie <14 dni od wystąpienia objawów zakażenia

Charakterystyka pacjenta	Status zakażenia wirusem grypy		Status szczepienia		
	kontrola	przypadek	nieszczepiony	LAIV	IIV
	<b>Ogółem</b>				
N	7618	3161	5974	711	933
	<b>Sezon grypowy</b>				
2012-2013	1820 (23,9%)	660 (20,9%)	1457 (24,4%)	151 (21,2%)	212 (22,7%)
2013-2014	1902 (25,0%)	543 (17,2%)	1480 (24,8%)	151 (21,2%)	271 (29,1%)
2014-2015	2291 (30,0%)	788 (24,9%)	1796 (30,0%)	234 (32,9%)	261 (28,0%)
2015-2016*	1605 (21,1%)	1170 (37,0%)	1241 (20,8%)	175 (24,6%)	189 (20,3%)
	<b>Grupa wiekowa</b>				
2-4 lat	3663 (48,1%)	1129 (35,7%)	2820 (47,2%)	374 (52,6%)	469 (50,3%)
5-8 lat	1827 (24,0%)	962 (30,4%)	1407 (23,6%)	215 (30,2%)	205 (22,0%)
9-17 lat	2128 (27,9%)	1070 (33,9%)	1747 (29,2%)	122 (17,2%)	259 (27,8%)
	<b>Płeć</b>				
Liczba mężczyzn	4084 (53,6%)	1677 (53,1%)	3197 (53,5%)	380 (53,4%)	507 (54,3%)
	<b>Miejsce zamieszkania</b>				
Liczba osób zamieszkających na terenie wiejskim	1546 (20,3%)	766 (24,2%)	1303 (21,8%)	114 (16,0%)	129 (13,8%)
	<b>Kwintyl dochodów w dzielnicy zamieszkania<sup>^</sup></b>				
1	1526 (20,0%)	668 (21,1%)	1229 (20,6%)	118 (16,6%)	179 (19,2%)
2	1397 (18,3%)	568 (18,0%)	1121 (18,8%)	121 (17,0%)	155 (16,6%)
3	1255 (16,5%)	539 (17,0%)	982 (16,4%)	96 (13,5%)	177 (19,0%)
4	1528 (20,1%)	614 (19,4%)	1187 (19,9%)	160 (22,5%)	181 (19,4%)
5	1689 (22,2%)	657 (20,8%)	1272 (21,3%)	192 (27,0%)	225 (24,1%)
nieznany	223 (2,9%)	115 (3,6%)	183 (3,1%)	24 (3,4%)	16 (1,7%)
	<b>Grupa ryzyka ciężkiego przebiegu grypy</b>				
≥1 rozpoznanie	3377 (43,8%)	1079 (34,1%)	2441 (40,8%)	286 (40,2%)	620 (66,5%)
≥1 schorzenie przewlekłe	2330 (30,6%)	646 (20,4%)	1626 (27,2%)	198 (27,9%)	506 (54,2%)

## Buchan 2018

wymagane wsparcie aparatury medycznej	537 (7,1%)	99 (3,1%)	308 (5,2%)	30 (4,2%)	199 (21,3%)
cukrzyca	85 (1,1%)	30 (1,0%)	66 (1,1%)	≤5 (≤1,0%)	17 (1,8%)
astma	1541 (20,2%)	565 (17,9%)	1177 (19,7%)	134 (18,9%)	230 (24,7%)
<b>Miesiąc pobrania wymazu w kierunku zakażenia wirusem grypy</b>					
2 mies. przed miesiącem, na który przypadł szczyt zachorowań	754 (9,9%)	90 (2,9%)	678 (11,4%)	29 (4,1%)	47 (5,0%)
1 mies. przed miesiącem, na który przypadł szczyt zachorowań	1281 (16,8%)	648 (20,5%)	1060 (17,7%)	94 (13,2%)	127 (13,6%)
miesiącem, na który przypadł szczyt zachorowań	1752 (23,0%)	1238 (39,2%)	1374 (23,0%)	166 (23,4%)	212 (22,7%)
1 mies. po miesiącu, na który przypadł szczyt zachorowań	1520 (20,0%)	699 (22,1%)	1144 (19,2%)	174 (24,5%)	202 (21,7%)
2 mies. po miesiącu, na który przypadł szczyt zachorowań	1143 (15,0%)	280 (8,9%)	838 (14,0%)	138 (19,4%)	167 (17,9%)
3 mies. po miesiącu, na który przypadł szczyt zachorowań	722 (9,5%)	134 (4,2%)	547 (9,22%)	67 (9,4%)	108 (11,6%)
4 mies. po miesiącu, na który przypadł szczyt zachorowań	446 (5,9%)	72 (2,3%)	333 (5,6%)	43 (6,1%)	70 (7,5%)
<b>Miejsce zgłoszenie się pacjenta/rozpoznanie</b>					
szpital	2920 (38,3%)	591 (18,7%)	2221 (37,2%)	262 (36,9%)	437 (46,8%)
odział ratunkowy	2968 (39,0%)	1546 (48,9%)	2359 (39,5%)	274 (38,5%)	335 (35,9%)
gabinet lekarski	1249 (16,4%)	743 (23,5%)	1010 (16,9%)	129 (18,1%)	110 (11,8%)
bd.	481 (6,3%)	281 (8,9%)	384 (6,4%)	46 (6,5%)	51 (5,5%)
<b>Status szczepienia</b>					
LAIV	711 (9,3%)	147 (4,7%)	bd.	bd.	bd.
IIV	933 (12,3%)	157 (5,0%)	bd.	bd.	bd.
brak szczepienia	5974 (78,4%)	2857 (90,4%)	bd.	bd.	bd.

\* dane z tego roku dotyczą tylko szczepionki QLAIIV;

^ kwintyl 1 oznacza najniższy dochód, a kwintyl 5 najwyższy dochód.

Liczba próbek: 10779 (od 10169 dzieci).

Próbki dodatnie w kierunku zakażenia wirusem grypy (przypadki): 3161 dzieci

## Przeptyw chorych

- A(H1N1)pdm09: 1053
- A(H3N2): 951
- Nieznany: 77



**Buchan 2018**

- Typ B: 1080
- Koinfekcja A i B: 17

W czasie 4 sezonów, 1948 dzieci otrzymało  $\geq 1$  szczepionkę przeciw grypie  $\geq 14$  dni przed datą pobrania próbek: LAIV: 858, IIV: 1090

	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
	<b>Sezon 2015-2016</b>			
	<b>Dopasowana:</b>		<b>Dopasowana:</b>	Analiza z dopasowaniem względem wieku, sezonu grypy, obecności schorzeń dodatkowych oraz miesiąca w obrębie sezonu grypy
	Ogółem: 75 (64; 83) A/H1N1 pdm09: 65 (46; 77) B ogółem: 86 (74; 93)		Ogółem: 62 (48; 73) A/H1N1 pdm09: 72 (54; 83) B ogółem: 52 (29; 68)	
<b>Skuteczność</b>	2-17 lat			Efektywność szczepienia definiowano przez OR określający szansę pojawienia się grypy w grupie szczepionej do szansy pojawienia się grypy w grupie nie-szczepionej
	Oceniany szczep wirusa; szansa wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV vs IIV w sezonie 2015-2016		QLAIV vs IIV OR (95% CI)	
	<b>Dzieci 2-17 lat</b>			
		Ogółem	0,78 (0,49; 1,24)	
		A/H1N1	1,54 (0,82; 2,86)	
		A/H3N2	<b>1,63 (1,03; 2,56)</b>	
		Szczepy B	<b>0,34 (0,17; 0,69)</b>	
<b>Uwagi</b>	▪ brak			

**17.9.3.1.6 Chung 2019**Tabela 172. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Chung 2019*.

<b>Chung 2019</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	<b>Okres obserwacji</b>	3 sezony grypowe: od 2013-2014 do 2015-2016
<b>Skala NOS</b>	D: ****; C: -; E: **	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIIE

## Chung 2019

<b>Liczba ośrodków</b>	dane z 5 badań wieloośrodkowych (USA)	<b>Sponsor</b>	każde z 5 badań było sponsorowane przez różne organizacje – CDC w przypadku badań USFLUVE oraz IISP, MedImmune/AstraZeneca – badanie ICICLE, natomiast badanie LSU nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych				
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocenę parametru efektywności szczepienia VE (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i> ) wyrażonego w %, który definiowano jako $100 \times (1 - \text{dopasowane OR})$ , gdzie OR oznaczało iloraz szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzoną infekcją wirusem grypy do szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzonym brakiem infekcji wirusem grypy; ponadto podano także iloraz szansy wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV do szansy wystąpienia grypy po szczepieniu IIV						
<b>Interwencja</b>	<p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon</li> </ul> <p><b>Kontrola:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon</li> <li>Brak szczepienia</li> </ul>						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci w wieku 2-17 lat zgłaszające się do placówek opieki zdrowotnej z objawami ostrego zakażenia dróg oddechowych z gorączką i/lub kaszlem</li> </ul>						
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieznany status szczepienia lub nieznany typ szczepionki</li> <li>szczepienie jednocześnie szczepionką IIV oraz QLAIV w obrębie jednego sezonu grypowego</li> <li>szczepienie w okresie &lt;14 dni od wystąpienia objawów zakażenia</li> <li> dodatni wynik testu laboratoryjnego w kierunku zakażenia <math>\geq 2</math> typami wirusa grypy</li> </ul>						
<b>Charakterystyka populacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>łącznie do badania <i>Chung 2019</i> włączono 17173 dzieci w wieku 2-17 lat z 42 stanów USA. 40% włączonej populacji pochodził z badania USFLUVE, 22% z badania LSU, 21% z badania ICICLE, 11% z badania USAFSAM oraz 6% z badania IISP. Największy odsetek włączonej populacji pochodził z sezonu grypowego 2014-2015 i wyniósł 47%. Średnia wieku w populacji włączonej do badania LSU była nieznacznie niższa (6,4 lat) w porównaniu do średniej ze wszystkich badań (7,4 lat), a średnia wieku w badaniach IISP oraz USAFSAM była nieznacznie wyższa (8,0 lat). Zakażenie wirusem grypy wykazano łącznie w 1/4 próbek (n = 4244), z których w 37% (n = 1528) wykryto obecność wirusa typu A (H3N2), w 25% (n = 1082) wirusa typu A (H1N1)pdm09, a w 12% (n = 519) nieokreślony podtyp wirusa A. Wirus grypy typu B był obecny w 25% próbek, z czego w 234 próbkach wykazano obecność wirusa grypy z linii Victoria, a w 213 próbkach obecne były wirusy z linii Yamagata. Liczba zaszczepionych osób wynosiła 6558 (38%), z czego 30% stanowiły osoby zaszczepione QLAIV (n = 1979). Pośród osób, które otrzymały IIV obserwowany wiek był niższy, występował wyższy odsetek osób z grup podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy oraz wyższy odsetek występowania astmy, niż w grupie osób szczepionych QLAIV. Liczba próbek potwierdzających zakażenie wirusem grypy była najwyższa w sezonie 2014-2015 (27%), nieco niższa w sezonie 2015-2016 (26%) i najniższa w sezonie 2013-2014 (19%)</li> </ul>						
<b>Przeływ chorych</b>	<b>Liczebność pacjentów w trakcie badania</b>						
	Włączono 17173 dzieci i nastolatków (2-17 lat)						
	Badania:	USFLUVE	LSU	ICICLE	USAFSAM	IISP	Ogółem

## Chung 2019

N danych	7310	6747	4095	3575	3168	24895
Przyczyny wykluczenia z analizy:						
Włączenie poza USA	0	0	74	0	0	74
Hospitalizacja	0	697	0	0	0	697
Wiek <2 lat	0	1409	0	0	707	2116
Objawy grypy poza sezonem zwiększonej zachorowalności na grypę	394	760	436	794	1051	3435
Nieznany wiek	0	0	0	0	8	8
Nieznany wynik testu w kierunku infekcji wirusem grypy	23	0	7	38	37	105
Nieznany status szczepienia	0	0	0	491	252	743
Nieznany typ szczepionki	2	0	0	148	6	156
Podanie IIV i QLAIW w trakcie 1 sezonu	6	0	3	0	0	9
Szczepienie ≤14 dni od wystąpienia objawów	87	59	54	168	4	372
Koinfekcja >1 typem grypy i/lub podtypem	5	0	0	1	1	7
Włączenie do analizy	6793	3822	3521	1935	1102	17173

## Skuteczność

Populacja	Efektywność QLAIW, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
<b>Sezon 2013-2014</b>			
2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 15 (-1; 28) A/H1N1 pdm09: 14 (-6; 30) B ogółem: 64 (8; 86)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 63 (55; 70) A/H1N1 pdm09: 68 (57; 76) B ogółem: 56 (33; 71)	Model dopasowany względem wieku (wiek lub grupa wiekowa), czasu pojawienia się choroby (przed szczytem sezonowym, w trakcie, po) oraz sezonu grypy
<b>Sezon 2014-2015</b>			
2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 25 (10; 37) A/H3N2: 7 (-11; 23) B ogółem: 76 (53; 88)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 37 (28; 44) A/H3N2: 29 (14; 42) B ogółem: 49 (32; 62)	Model dopasowany względem wieku (wiek lub grupa wiekowa), czasu pojawienia się choroby (przed szczytem sezonowym, w trakcie, po) oraz sezonu grypy
<b>Sezon 2015-2016</b>			
2-17 lat	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 39 (16; 56) A/H1N1 pdm09: 18 (-31; 49)	<b>Dopasowana:</b> Ogółem: 60 (52; 67) A/H1N1 pdm09: 66 (59; 71)	Model dopasowany względem wieku (wiek lub grupa wiekowa), czasu pojawienia się

<i>Chung 2019</i>			
	B ogółem: 54 (35; 68)	B ogółem: 55 (39; 66)	choroby (przed szczytem sezonowym, w trakcie, po) oraz sezonu grypy
	Oceniany szczep wirusa; szansa wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIv vs IIV w sezonach od 2013-2014 do 2015-2016		QLAIv vs IIV OR (95% CI)
	Dzieci 2-17 lat		
	Ogółem	1,48 (1,28; 1,70)	
	A/H1N1 pdm09	2,66 (2,06; 3,44)	
	A/H3N2	1,30 (1,06; 1,58)	
	Szczepy B	0,72 (0,46; 1,13)	
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacja <i>Chung 2019</i> obejmuje zbiorczą analizę efektywności szczepienia w analizowanych sezonach, wykorzystując dane z następujących dużych sieci badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>US Influenza Vaccine Effectiveness Network (USFLUVE, organizowane przez CDC): publikacje <i>Gaglani 2016</i>, <i>Zimmerman 2016</i> oraz <i>Jackson 2017</i>;</li> <li>Louisiana State University Health Sciences Center (LSU): publikacja <i>Valdin 2017</i>;</li> <li>Influenza Clinical Investigation for Children (ICICLE, organizowane przez MedImmune): publikacje <i>Caspard 2016</i>, <i>McLean 2017</i> i <i>Poehling 2018</i>;</li> <li>Program departamentu obrony Global, Laboratory-based, Influenza Surveillance Program (USAFSAM): publikacja <i>DeMarcus 2016</i>;</li> <li>Influenza Surveillance Project (IISP, organizowane przez CDC): publikacja <i>Fowlkes 2015</i></li> </ul> </li> </ul>		

### 17.9.3.1.7 King 2018

Tabela 173. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *King 2018*.

<i>King 2018</i>			
Rodzaj badania	prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	Okres obserwacji	sezon grypowy 2013-2014
Skala NOS	D: ****; C: **; E: ***	Klasyfikacja AOTMIT	IIIE
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
Analiza statystyczna	Podano iloraz szansy wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIv do szansy wystąpienia grypy po szczepieniu IIV		
Interwencja	<p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (FluMist), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon 2013-2014: H1N1 A/California/7/2009, H3N2: A/Texas/50/2012, z linii B/Yamagata B/Massachusetts/2/2012, z linii B/Victoria B/Brisbane/60/2008</li> </ul> <p><b>Kontrola:</b></p>		

King 2018				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV3, FluZone), zawierająca szczepki zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon 2013-2014: H1N1 A/California/7/2009, H3N2 A/Texas/50/2012, z linii B/Yamagata B/Massachusetts/2/2012</li> </ul>		
<b>Kryteria włączenia</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>do badania za pomocą listu i kontaktu telefonicznego rekrutowano dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat, które zostały przebadane na obecność grypy w ramach badania skuteczności szczepionki w poprzednim sezonie 2012-2013 i nie miały przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie oraz nie otrzymały jej jeszcze w sezonie 2013-2014.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>nie zdefiniowano</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>	<b>Parametr</b>	<b>QLAIV</b>	<b>LAIV</b>	
	N	62	99	
	<b>Wiek</b>			
	5-8 lat	27 (44%)	36 (36%)	
	9-17 lat	35 (56%)	63 (64%)	
	średni	9,6	10,7	
	<b>Rasa</b>			
	biała (bez Hiszpan)	57 (92%)	91 (92%)	
	Hiszpanie	4 (6%)	5 (5%)	
	inna	1 (2%)	3 (3%)	
	<b>grupa wysokiego ryzyka (<i>high risk condition</i>)</b>	6 (10%)	34 (34%)	
	<b>płeć żeńska</b>	30 (48%)	42 (42%)	
<b>Przebieg chorych</b>	Do badania włączono 163 pacjentów, z czego 2 zostało wykluczonych z uwagi na brak pobrania wymazu po szczepieniu i nie zakończyli oni obserwacji w kierunku stwierdzenia zakażenia. Szczepionkę QLAIV otrzymało 62 osoby, a IIV 99			
<b>Skuteczność</b>	Zakażenie wirusem grypy typu A/H1N1 pdm09 u 8 (13%) dzieci, które były szczepione LAIV i 3 (3%) dzieci, które otrzymały IIV ( $p = 0,02$ ; nie odnotowano przy tym zakażeń wirusem grypy typu A/H3N2 lub B). Wykazano, że szansa wystąpienia zakażenia szczepem A/H1N1 pdm09 jest istotnie wyższe po szczepieniu LAIV w porównaniu do IIV, OR = 4,5 (95% CI: 1,1; 18,2). Średni czas między szczepieniem, a wystąpieniem choroby wynosił 92 dni (zakres: 39-128) i nie różnił się między analizowanymi rodzajami szczepionek.			
<b>Uwagi</b>	▪ brak			

### 17.9.3.1.8 Nohynek 2016

Tabela 174. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Nohynek 2016.

Nohynek 2016			
<b>Rodzaj badania</b>	postmarketingowe badanie obserwacyjne TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> )	<b>Okres obserwacji</b>	28.09.2015 do 22.05.2016

Nohynek 2016					
Skala NOS	D: ****; C: -; E: ***	Klasyfikacja AOTMiT		IIIE	
Liczba ośrodków	4 rejestry Fińskiego Narodowego Instytutu Zdrowia THL (Finlandia)	Sponsor		bd.	
Analiza statystyczna	Ocenę parametru efektywności szczepienia VE (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i> ) wyrażonego w %, który definiowano jako $100 \times (1 - \text{dopasowane OR})$ , gdzie OR oznaczało iloraz szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzoną infekcją wirusem grypy do szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzonym brakiem infekcji wirusem grypy				
Interwencja	<p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (FlunezTetra) – szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016</li> </ul> <p><b>Kontrola:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trzywartentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV) zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016 (Vaxigrip) Brak szczepienia</li> </ul>				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie dzieci na stałe zamieszkujące w Finlandii urodzone w 2013 roku (2-letnie)</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>niekompletne dane dotyczące statusu szczepienia</li> <li>brak wpisu w bazie danych dotyczących narodzin – <i>National Medical Birth Register</i> (NMBR)</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	Parametr	Nieszczepieni, n (%)	Szczepieni (QLAIV), n (%)	Szczepieni (TIV), n (%)	p
	<b>Ogółem</b>				
	N	42875	8086	4297	–
	<b>Wiek matki w chwili porodu</b>				
	średni wiek (SD) [lata]	30 (5,3)	31 (5,0)	31 (5,0)	<0,001
	<b>Status socjoekonomiczny/zawód matki</b>				
	pracownik biurowy wyższego stopnia	8596 (20,0%)	2158 (26,7%)	1145 (26,6%)	<0,001
	pracownik biurowy niższego stopnia	18375 (42,9%)	3329 (41,2%)	1760 (41,0%)	
	pracownik fizyczny	7069 (16,5%)	934 (11,6%)	516 (12,0%)	
	inne zatrudnienie	8835 (20,6%)	1665 (20,6%)	876 (20,4%)	
	<b>Stan cywilny matki</b>				
	samotna lub rozwiedziona	4202 (9,8%)	620 (7,7%)	334 (7,8%)	<0,001
	konkubinaty	14830 (34,6%)	2408 (29,8%)	1210 (28,2%)	
	zamężna	23843 (55,6%)	5058 (62,6%)	2753 (64,1%)	
<b>Uzależnienie od palenia tytoniu u matki</b>					
nie	35303 (82,3%)	7284 (90,1%)	3867 (90,0%)	<0,001	

## Nohynek 2016

rzuciła w 1 trymestrze ciąży	3232 (7,5%)	427 (5,3%)	210 (4,9%)	
kontynuowała palenie po 1 trymestrze ciąży	4340 (10,1%)	375 (4,6%)	220 (5,1%)	
<b>Waga urodzeniowa</b>				
średnia waga urodzeniowa (SD) [g]	3514 (541,8)	3470 (579,7)	3459 (595,1)	<0,001
<b>Wiek ciąży przy urodzeniu</b>				
<28 tyg.	68 (0,2%)	35 (0,4%)	30 (0,7%)	
≥28 tyg. – <37 tyg.	4173 (9,7%)	903 (11,2%)	504 (11,7%)	<0,001
≥37 tyg.	38634 (90,1%)	7148 (88,4%)	3763 (87,6%)	
<b>Liczba rodzeństwa</b>				
0	16156 (37,7%)	4057 (50,2%)	1830 (42,6%)	
1	15116 (35,3%)	2465 (30,5%)	1509 (35,1%)	<0,001
>1	11603 (27,1%)	1564 (19,3%)	958 (22,3%)	
<b>Miesiąc urodzenia</b>				
styczeń – czerwiec	22169 (51,7%)	3424 (42,3%)	1967 (45,8%)	<0,001
lipiec – grudzień	20706 (48,3%)	4662 (57,7%)	2330 (54,2%)	
<b>Płeć</b>				
liczba mężczyzn	21870 (51,0%)	4225 (52,3%)	2302 (53,6%)	<0,001
liczba kobiet	21005 (49,0%)	3861 (47,7%)	1995 (46,4%)	
<b>Narodowość</b>				
fińska	39483 (92,1%)	7682 (95,0%)	4013 (93,4%)	<0,001
nie-fińska	3392 (7,9%)	404 (5,0%)	284 (6,6%)	
<b>Miejsce zamieszkania</b>				
rejon miejski	29709 (69,3%)	6220 (76,9%)	3368 (78,4%)	
rejon podmiejski	7713 (18,0%)	1125 (13,9%)	517 (12,0%)	<0,001
rejon wiejski	5453 (12,7%)	741 (9,2%)	412 (9,6%)	
<b>status szczepienia BCG</b>				
nieszczepiony	39403 (91,9%)	7618 (94,2%)	3988 (92,8%)	<0,001
szczepiony	3472 (8,1%)	468 (5,8%)	309 (7,2%)	
<b>Obecność chorób przewlekłych</b>				
nie	37734 (88,0%)	7032 (87,0%)	3510 (81,7%)	<0,001
tak	5141 (12,0%)	1054 (13,0%)	787 (18,3%)	
<b>Obecność ostrej choroby między 14, a 39 tyg. 2015 roku</b>				

Nohynek 2016					
	nie	39766 (92,7%)	7354 (90,9%)	3791 (88,2%)	<0,001
	tak	3109 (7,3%)	732 (9,1%)	506 (11,8%)	
<b>Status zaszczepienia w poprzednich sezonach: 2013/2014 i 2014/2015</b>					
	nieszczepiony	38288 (89,3%)	3470 (42,9%)	1386 (32,3%)	<0,001
	szczepiony	4587 (10,7%)	4616 (57,1%)	2 911 (67,7%)	
Przebieg chorych	Liczba próbek u pacjentów w kohorcie urodzonej 2013 roku: 55258				
	Przyczyny wykluczenia z badania:				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>niekompletne dane dotyczące statusu zaszczepienia: 5% rekordów</li> <li>brak wpisu w bazie danych dotyczących narodzin – National Medical Birth Register (NMBR): 2% rekordów</li> <li>kolejne szczepienia w obrębie tego samego sezonu grypowego</li> </ul>				
	Liczba osób, które otrzymały LAIV: 8086				
	Liczba osób, które otrzymały TIV: 4297				
Niezaszczepieni: 42875					
Skuteczność	Populacja	Efektywność QLAIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz	
	Sezon 2015-2016				
24-35 miesięcy	<b>Dopasowana:</b>		<b>Dopasowana:</b>	Nie podano informacji odnośnie czynników dopasowania	
	Ogółem: 50,7 (28,4; 66,1)		Ogółem: 61,2 (30,7; 78,3)		
	A ogółem: 47,9 (21,6; 65,4)		A ogółem: 79,5 (50,3; 91,6)		
	B ogółem: 57,2 (-0,0; 81,7)		B ogółem: -1,0 (-122,8; 54,2)		
	<b>Bez dopasowania:</b>		<b>Bez dopasowania:</b>		
	Ogółem: 46,5 (22,7; 63,0)		Ogółem: 58,2 (25,6; 76,5)		
A ogółem: 45,4 (18,2; 63,5)		A ogółem: 78,2 (47,3; 91,0)			
B ogółem: 47,1 (-22,5; 77,1)		B ogółem: -14,1 (-149,3; 47,8)			
Uwagi	▪ brak				

### 17.9.3.1.9 Ohmit 2016

Tabela 175. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Ohmit 2016*.

Ohmit 2016			
Rodzaj badania	prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	Okres obserwacji	sezon grypowy 2013-2014
Skala NOS	D: ****; C: **; E: ***	Klasyfikacja AOTMIT	IIIB
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	CDC i NIH
Analiza statystyczna	Ocenę parametru efektywności szczepienia VE (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i> ) wyrażonego w % szacowano z użyciem hazardu względnego		



## Ohmit 2016

Interwencja	<b>Interwencja:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon</li> </ul>
	<b>Kontrola:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV), zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na dany sezon</li> <li>Brak szczepienia</li> </ul>
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> <li>gospodarstwa domowe składające się z <math>\geq 4</math> osób, w tym <math>\geq 2</math> dzieci (<math>&lt; 18</math> lat), które wybrały głównego świadczeniodawcę podstawowej opieki zdrowotnej z Systemu Zdrowia Uniwersytetu Michigan w Ann Arbor</li> <li>pisemna świadoma zgoda od wszystkich dorosłych uczestników badania oraz ustna zgoda od dzieci w wieku 7-17 lat (zebrana w czasie pierwszej wizyty w okresie od czerwca do września 2013 roku)</li> <li>osoby zamieszkujące we włączonych gospodarstwach domowych były zobowiązane zgłaszać wszystkie ostre choroby układu oddechowego przebiegające z <math>\geq 2</math> z następujących objawów: kaszel, gorączka lub stan podgorączkowy, wyciek z nosa, dreszcze, ból głowy, ból mięśni/ból całego ciała (ang. <i>body aches</i>) i/lub ból gardła, a osoby z objawami spełniającymi kryteria włączenia miały pobrane wymazy w kierunku infekcji wirusem grypy</li> <li>okres od początku objawów do pobrania wymazu <math>\leq 7</math> dni</li> </ul>
	Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie przedstawiono</li> </ul>

	Parametr	Liczba włączonych osób, n (%)	Udokumentowane szczepienie*, n (%)	Grypa typu A (H1N1)pdm09, n (%)
Charakterystyka populacji	<b>Ogółem</b>			
	N	1049 (100%)	661 (63,0%)	47 (4,5%)
	<b>Wiek</b>			
	<9 lat	314 (29,9%)	225 (71,7%) <sup>1,2</sup>	22 (7,0%) <sup>1</sup>
	9-17 lat	304 (29,0%)	191 (62,8%)	5 (1,6%)
	18-49 lat	380 (36,2%)	215 (56,6%)	20 (5,3%)
	$\geq 50$ lat	51 (4,9%)	30 (58,8%)	0 (0,0%)
	<b>Rasa</b>			
	rasa biała	823 (78,5%)	534 (64,9%) <sup>2</sup>	34 (4,1%) <sup>1</sup>
	rasa żółta	83 (7,9%)	57 (68,7%)	6 (7,2)
	rasa czarna	61 (5,8%)	35 (57,4%)	0 (0,0%)
	rasa inna/nieznana	82 (7,8%)	35 (42,7%)	7 (8,5%)
	<b>Płeć</b>			
	żeńską	529 (50,4%)	339 (64,1%)	24 (4,5%)
męską	520 (49,6%)	322 (61,9%)	23 (4,4%)	
<b>Grupa ryzyka</b>				

Ohmit 2016				
	tak	126 (12,0%)	88 (69,8%)	10 (7,9%) <sup>1</sup>
	nie	923 (88,0%)	573 (62,1%)	37 (4,0%)
	<b>Udokumentowane szczepienie przeciw grypie*</b>			
	tak	661 (63,0%)	–	16 (2,4%) <sup>2</sup>
	nie	388 (37,0%)	–	31 (8,0%)
	* zdefiniowane jako otrzymanie co najmniej jednej dawki szczepionki przeciw grypie w sezonie 2013-2014, udokumentowane w dokumentacji medycznej lub w stanowym rejestrze uodpornienia. Osoby z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy typu A (H1N1)pdm09 uznano za zaszczepione, jeśli od szczepienia do pojawienia się objawów grypopodobnych upłynęło $\geq 14$ dni; 217 z 225 (96,4%) zaszczepionych dzieci <9 r.ż. uznano za kompletnie zaszczepione;			
	<sup>1</sup> $p < 0,05$ porównując zaszczepionych i niezaszczepionych oraz osoby z potwierdzoną i niepotwierdzoną infekcją wirusem grypy;			
	<sup>2</sup> $p < 0,001$ porównując zaszczepionych i niezaszczepionych oraz osoby z potwierdzoną i niepotwierdzoną infekcją wirusem grypy.			
<b>Przeływ chorych</b>	Włączono 1049 uczestników, w tym 618 dzieci (59%) z 232 gospodarstw domowych. Większość gospodarstw (96%) uczestniczyła e badaniu w poprzednim sezonie. Liczba osób z $\geq 1$ receptą na szczepionkę przeciw grypie: 661 (63%):			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IIV: 559 (85%)</li> <li>• LAIV: 102 (15%), w tym 96% dzieci w wieku 2-17 lat</li> </ul>			
	<b>Populacja</b>	<b>Efektywność QLAIV, % (95% CI)</b>	<b>Efektywność IIV, % (95% CI)</b>	<b>Uwagi/komentarz</b>
	<b>Sezon 2013-2014</b>			
<b>Skuteczność</b>	2-8 lat	<b>Dopasowana:</b> A/H1N1 pdm09: 82 (-65; 98) <b>Bez dopasowania:</b> A/H1N1 pdm09: 85 (-31; 98)	<b>Dopasowana:</b> A/H1N1 pdm09: 65 (-3; 88) <b>Bez dopasowania:</b> A/H1N1 pdm09: 58 (-34; 87)	Efektywność szczepienia wyznaczano przy pomocy hazardu względnego
	9-17 lat	<b>Dopasowana:</b> A/H1N1 pdm09: 11 (-658; 90) <b>Bez dopasowania:</b> A/H1N1 pdm09: -27 (-1249; 88)	<b>Dopasowana:</b> A/H1N1 pdm09: 78 (-150; 90) <b>Bez dopasowania:</b> A/H1N1 pdm09: 69 (-265; 97)	
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ próbę zaplanowano jako prospektywne badanie kohortowe bez randomizacji, w ramach którego rekrutowano i następnie monitorowano całe gospodarstwa domowe z przynajmniej dwójką dzieci w wieku &lt; 18 lat. Gospodarstwa domowe rekrutowano wśród osób, którzy byli zapisani do ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej University of Michigan Health System in Ann Arbor. Podczas wizyt rekrutacyjnych (od czerwca do września 2013 r.) dorośli członkowie rodziny udzielali pisemnej zgody na udział w badaniu dla siebie i swoich dzieci</li> </ul>			

## 17.9.3.1.10 Pebody 2017a

Tabela 176. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Pebody 2017a.

Pebody 2017a				
Rodzaj badania	prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną		Okres obserwacji	sezon grypowy 2013-2014
Skala NOS	D: ****; C: **; E: ***		Klasyfikacja AOTMIT	IIIB
Liczba ośrodków	1 rejestr (Anglia)		Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Ocenę parametru efektywności szczepienia VE (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i> ) wyrażonego w % szacowano porównując wyszczepialność dzieci hospitalizowanych i z potwierdzoną laboratoryjnie gripą i wyszczepialność dzieci w ogólnej populacji za pomocą metody skryningu ( <i>screening method</i> )			
Interwencja	<b>Interwencja:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie – szczepionka zawierająca szczepy zgodne z zalecanymi dla półkuli północnej na sezon 2015-2016</li> </ul>			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci w wieku 2-6 lat (w dniu 1 września 2015 r.), którzy mogli być zaszczepione przeciw grypie i które były hospitalizowane z potwierdzoną laboratoryjnie gripą (RT-PCR) w okresie między 40 tyg. 2015 r., a 20 tyg. 2016 r. (przypadki), które odnaleziono w rejestrze <i>UK Severe Influenza Surveillance System</i></li> </ul>			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymanie szczepionki IIV</li> <li>szczepienie w ciągu 14 dni poprzedzających przyjęcie do szpitala</li> </ul>			
Charakterystyka populacji	<p>Podano jedynie, że mediana wieku wśród analizowanych 157 przypadków zakażenia wirusem grypy wyniosła 4 lata. Wśród tych osób szczepionkę LAIV otrzymało 34 pacjentów (21,7%). Mediana czasu między szczepieniem, a wystąpieniem objawów wyniosła 120 dni (zakres: 16-173). Wśród zakażeń stwierdzono: 99 (63,1%) przypadków grypy typu A(H1N1) pdm09, 14 (8,9%) przypadków grypy typu A (nieokreślonej) oraz 44 (28,0%) przypadków grypy typu B</p>			
Przeptyw chorych	<ul style="list-style-type: none"> <li>w bazie <i>UK Severe Influenza Surveillance System</i> (USISS) odnaleziono 176 dzieci w wieku 2-6 lat, które miały potwierdzoną laboratoryjnie gripę i były hospitalizowane między 40 tyg. 2015 r., a 20 tyg. 2016 r. 19 (11%) z nich zostało wykluczonych z analizy: 5 z uwagi na nieznaną status szczepienia, 1 z uwagi na brak daty przyjęcia do szpitala, 1 zaszczepiony w ciągu 14 dni poprzedzających przyjęcie do szpitala, 11 z uwagi na otrzymanie IIV oraz 1 z nieznanym rodzajem szczepienia. Do analizy włączono zatem 157 przypadków (dla 10 z nich data szczepienia była nieznaną, ale przyjęto, że zostały one zaszczepione więcej niż 14 dni przed wystąpieniem objawów, gdyż wszystkie były poddane hospitalizacji po połowie stycznia, kiedy to zdecydowana większość szczepień jest już zakończona)</li> </ul>			
Skuteczność	Populacja	Efektywność QLAIIV, % (95% CI)	Efektywność IIV, % (95% CI)	Uwagi/komentarz
	Sezon 2015-2016			

## Pebody 2017a

	<p><b>Dopasowana:</b> Ogółem: 54,5 (31,5; 68,4) A/H1N1 pdm09: 48,3 (16,9; 67,8) B: 70,6 (33,2; 87,1)</p> <p><b>Bez dopasowania:</b> 2-6 lat Ogółem: 58,3 (38,8; 72,4) A/H1N1 pdm09: 54,5 (26,5; 72,8) B: 71,5 (35,1; 89,4)</p>	<p>Dopasowanie względem wieku w latach, miesiąca iniekcji oraz jednostkę samorządu terytorialnego</p> <p>VE szacowano porównując wyszczepialność dzieci hospitalizowanych i z potwierdzoną laboratoryjnie gripą i wyszczepialność dzieci w ogólnej populacji za pomocą metody skryningu (<i>screening method</i>)</p>
<b>Uwagi</b>	▪ brak	

## 17.9.3.1.11 Stuurman 2020

Tabela 177. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Stuurman 2020.

Badanie Stuurman 2020			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	Publikacja <i>Stuurman 2020</i> prezentowała opis projektu DRIVE, w którym w analizowanych sezonach grypowych przeprowadzono badania kliniczno-kontrolnych typu TNCC (kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative case-control</i> ) oraz populacyjną próbę kohortową		
<b>Skala NOS</b>	D: ****; C: **; E: ***	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIIE i IIIB
<b>Liczba ośrodków</b>	TNCC: wieloośrodkowe (liczba zależna od analizowanego sezonu grypowego) Populacyjne kohortowe: 5 rejestrów	<b>Sponsor</b>	<i>Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking, European Union's Horizon 2020 research and innovation programme i EFPIA</i>
<b>Okres obserwacji</b>	Określony sezon grypowy		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Nie zdefiniowano		
<b>Analiza statystyczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efektywność szczepienia w badaniach T</li> <li>• Efektywność szczepienia w badaniu kohortowym wyznaczano przy pomocy IRR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych</li> </ul>		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena skuteczności poszczególnych szczepionek przeciw grypie</li> </ul>		
Interwencja			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TNCC: różne szczepionki przeciw grypie dostępne w określonym, analizowanym sezonie grupowym, w tym Fluenz Tetra</li> <li>• Populacyjne kohortowe: VaxigripTetra lub Fluenz Tetra</li> </ul>			
Populacja			

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

## Badanie Stuurman 2020

<p><b>Kryteria włączenia</b></p>	<p><b>TNCC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby w wieku <math>\geq 6</math> miesięcy, u których w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej stwierdzono choroby grypopodobne (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) zgodnie z definicją ECDC lub ostre zakażenie dróg oddechowych o ciężkim przebiegu w ramach hospitalizacji (SARI, z ang. <i>severe acute respiratory infection</i>), zgodnie z definicją IMOVE + 2017/18 i u których pobrano wymaz do potwierdzenia laboratoryjnego grypy w ciągu <math>&lt; 8</math> dni po wystąpieniu objawów</li> <li>przypadki i kontrole były dopasowywane z uwagi na tydzień epidemiologiczny (ten sam lub następny) oraz wiek</li> </ul> <p><b>Populacyjno-kohortowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby w wieku od 6 miesięcy do 6 lat i <math>&gt; 65</math> lat – dane pochodziły z 5 rejestrów państwowych (<i>Population Information System, National Vaccination Register, National Infectious Diseases Register, Register of Primary Health Care Visits, Care Register for Health Care</i>)</li> <li>przypadki były definiowane tylko na podstawie laboratoryjnego potwierdzenia grypy, a nie w oparciu o kryteria kliniczne</li> </ul>		
<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p>	<p><b>TNCC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby, u których stwierdzono przeciwwskazania do wykonania szczepienia przeciw grupie lub takie, u których w tym samym sezonie grypowym już potwierdzono jej wystąpienie</li> <li>dodatkowo w badaniach prowadzonych w szpitalach wykluczano osoby, które były hospitalizowane w ciągu <math>&lt; 48</math> godzin przed wystąpieniem objawów, a także u których objawy wystąpiły w ciągu <math>\geq 48</math> godzin po przyjęciu do szpitala</li> </ul> <p><b>Populacyjno-kohortowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zdefiniowano</li> </ul>		
<p><b>Charakterystyka populacji</b></p>	<p>Nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat charakterystyk pacjentów, którzy otrzymali Fluenz Tetra</p>		
<b>Wyniki</b>			
<p><b>Populacja</b></p>	<p><b>Efektywność QLAIV, % (95% CI)</b></p>	<p><b>Efektywność IIV, % (95% CI)</b></p>	<p><b>Uwagi/komentarz</b></p>
<b>Sezon 2018-2019</b>			
<p>6 miesięcy - 18 lat</p>	<p><u>Badanie TNCC, jednostki podstawowej opieki zdrowotnej*</u>:</p> <p><b>Dopasowana:</b></p> <p>Ogółem: -65 (-1872; 86)</p> <p>A ogółem: -65 (-1872; 86)</p>	<p><b>TIV nieadjuwantowa:</b></p> <p><u>Badanie TNCC, jednostki podstawowej opieki zdrowotnej*</u>:</p> <p><b>Dopasowana:</b></p> <p>Ogółem: -41 (-630; 73)</p> <p>A ogółem: -27 (-609; 77)</p> <p>A/H1N1: 59 (-510; 97)</p> <p>A/H3N2: -73 (-1346; 79)</p> <p>Jakikolwiek szczep obecny w szczepionce: -41 (-631; 73)</p> <p><b>QIV:</b></p> <p><u>Badanie TNCC, jednostki podstawowej opieki zdrowotnej*</u>:</p> <p><b>Dopasowana:</b></p> <p>Ogółem: 44 (-8; 75)</p> <p>A ogółem: 43 (-8, 74)</p> <p>A/H1N1: 74 (46; 87)</p>	<p>Dopasowanie względem płci, wieku, daty wystąpienia objawów, obecności co najmniej 1 stanu przewlekłego, ciąży, liczby wizyt w ciągu poprzednich 12 miesięcy lub liczby hospitalizacji w ciągu poprzednich 12 miesięcy oraz szczepienia przeciw grypie w poprzednim sezonie</p>

## Badanie Stuurman 2020

A/H3N2: 5 (-110; 66)

<p><u>Badanie kohortowe:</u></p> <p><b>Dopasowana:</b></p> <p>Ogółem: 35,5 (24,1; 45,1)</p> <p>6 miesięcy A ogółem: 35,7 (24,4; 45,3)</p> <p>- 6 lat</p>	<p>Dopasowanie względem płci, wieku, tygodnia kalendarzowego, obecności co najmniej 1 stanu przewlekłego, ciąży, liczby wizyt w ciągu poprzednich 12 miesięcy lub liczby hospitalizacji w ciągu poprzednich 12 miesięcy oraz szczepienia przeciw grypie w poprzednim sezonie</p>
--	--

## Sezon 2019-2020

<p><u>Badanie TNCC, jednostki podstawowej opieki zdrowotnej*:</u></p> <p><b>Dopasowana:</b></p> <p>Ogółem: 81 (-6; 97)</p> <p>A ogółem: 91 (8; 99)</p> <p>B ogółem: 52 (-433; 96)</p> <p><u>Badanie TNCC, szpitale*:</u></p> <p><b>Dopasowana:</b></p> <p>Ogółem: 51 (-767; 97)</p> <p>A ogółem: -15 (-1825; 93)</p> <p>B ogółem: -84 (-3199; 90)</p>	<p><b>TIV nieadjuwantowa:</b></p> <p><u>Badanie TNCC, jednostki podstawowej opieki zdrowotnej*:</u></p> <p><b>Dopasowana:</b></p> <p>Ogółem: 13 (-330; 90)</p> <p>A ogółem: 30 (-340; 89)</p> <p>A/H3N2: 11 (-492; 87)</p> <p>B ogółem: 69 (-113; 96)</p> <p>BVictoria: 60 (-177; 94)</p> <p><u>Badanie TNCC, szpitale*:</u></p> <p><b>Dopasowana:</b></p> <p>Ogółem: -1 (-402; 96)</p> <p>A ogółem: -5 (-616; 85)</p> <p>A/H1N1 pdm09: 21 (-798; 93)</p> <p>B ogółem: -22 (-1421; 90)</p> <p>BVictoria: -57 (-2017; 88)</p>	<p>Dopasowanie względem płci, wieku, daty wystąpienia objawów, obecności co najmniej 1 stanu przewlekłego, ciąży, liczby wizyt w ciągu poprzednich 12 miesięcy lub liczby hospitalizacji w ciągu poprzednich 12 miesięcy oraz szczepienia przeciw grypie w poprzednim sezonie</p> <p>Efektywność szczepienia w badaniu kohortowym wyznaczano przy pomocy IRR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych</p>
---	--	--

<p><u>Badanie kohortowe:</u></p> <p><b>Dopasowana:</b></p> <p>Ogółem: 67,7 (58,3; 75,0)</p> <p>A ogółem: 64,3 (53,5; 72,7)</p> <p>B ogółem: 80,4 (55,4; 91,4)</p>	<p>Dopasowanie względem płci, wieku, tygodnia kalendarzowego, obecności co najmniej 1 stanu przewlekłego, ciąży, liczby wizyt w ciągu poprzednich 12 miesięcy lub liczby hospitalizacji w ciągu poprzednich 12 miesięcy oraz szczepienia przeciw grypie w poprzednim sezonie</p> <p>Efektywność szczepienia w badaniu kohortowym wyznaczano przy pomocy IRR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych</p>
---	---

## Uwagi

- celem projektu DRIVE jest stworzenie sieci jednostek prywatno-publicznych, umożliwiającej ocenę rocznej skuteczności konkretnych (*brand-specific*) szczepionek przeciw grypie. Program powstał jako odpowiedź na wytyczne EMA wymagających

### Badanie *Stuurman 2020*

od producentów poszczególnych szczepionek przeciw grypie corocznej oceny ich skuteczności. Badanie te są przeprowadzane przez partnerów publicznych projektu DRIVE, a następnie pisemne opinie stworzone przez niezależny komitet naukowy są przekazywane przez producentów szczepionek skupionych w ramach Europejskiej Federacji Przemysłu i Stowarzyszeń Farmaceutycznych (EFPIA, z ang. *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*)

- w publikacji *Stuurman 2020* odnaleziono odnośnik do strony internetowej [www.drive-eu.org](http://www.drive-eu.org), na której przedstawiono szersze dane projektu DRIVE, dotyczące sezonów grypowych 2017/2018, 2018/2019 i 2019/2020 (*DRIVE 2018/2019*, *DRIVE 2018/2019* i *DRIVE 2019/2020*)- w raporcie przedstawiającym wyniki skuteczności szczepionek przeciwko grypie w sezonie 2017/2018 nie odnaleziono osobnych informacji dla produktu Fluenz Tetra stosowanego w populacji dzieci, dane z pozostałych raportów dla Fluenz Tetra przedstawiono
- badacze w publikacji *Stuurman 2020* (która odnosiła się do danych z sezonu 2018/2019 analizowanych w ramach projektu DRIVE) wskazali, że z powodu niewystarczającej liczby analizowanych przypadków nie można uzyskać miarodajnych wyników w ocenie pod względem poszczególnych grup wiekowych czy ze względu na rodzaj szczepionki

## 17.9.3.2 Ocena bezpieczeństwa

### 17.9.3.2.1 Baxter 2017

Tabela 178. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Baxter 2017*.

Baxter 2017 (NCT01985997)			
Rodzaj badania	prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe z grupą kontrolną	Okres obserwacji	sezon grypowy: 2013-2014
Skala NOS	D: ****; C: **; E: **	Klasyfikacja AOTMIT	IIIB
Liczba ośrodków	1 (dane ubezpieczyciela na terenie USA)	Sponsor	AstraZeneca (MedImmune)
Analiza statystyczna	W ocenie bezpieczeństwa, w badaniu zdefiniowano tzw. okresy ryzyka, różne dla poszczególnych zdarzeń, które przypadły na 0-3 dni po szczepieniu oraz 1-42 dni po szczepieniu. Częstość zdarzeń w tych okresach porównywano z okresami referencyjnymi, odpowiednio 7-9 oraz 43-48 dni po szczepieniu. Autorzy wyznaczyli HR dla danego zdarzenia wśród dzieci otrzymujących szczepionkę QLAIV w porównaniu do tych otrzymujących IIV oraz nieotrzymujących szczepienia (dopasowane grupy pacjentów) oraz HR w obrębie kohorty QLAIV porównujący częstość zdarzeń w okresie ryzyka z okresem referencyjnym.		
Interwencja	<b>Interwencja:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Szczepionka QLAIV (FluMist, MedImmune, Gaithersburg, MD, USA)</li> </ul> <b>Kontrola:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV)</li> <li>• Brak szczepienia</li> </ul>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci szczepieni szczepionką QLAIV (FluMist)</li> <li>• Wiek 2-49 lat w momencie szczepienia w sezonie 2013-2014</li> <li>• Członkowie planu ubezpieczeniowego firmy KPNC (<i>Kaiser Permanente Northern California</i>) przynajmniej 12 miesięcy przed szczepieniem oraz 6 miesięcy po szczepieniu</li> <li>• Dopasowane osoby otrzymujące szczepionkę IIV oraz nieotrzymujące szczepienia, stanowiące grupę kontrolną</li> <li>• Nie wykluczano pacjentów z uwagi na współistniejące schorzenia</li> </ul>		

**Baxter 2017 (NCT01985997)**

<b>Kryteria wykluczenia</b>	• Nie zdefiniowano				
<b>Charakterystyka populacji</b>	• Nie przedstawiano szczegółowo charakterystyki podgrupy dzieci				
<b>Przeływ chorych</b>	• w badaniu uwzględniono ogólnie 62 040 osób otrzymujących szczepienie QLAIV oraz 57 185 osób szczepionych IIV, a także 61 803 osoby nieszczepione – wśród tych osób, włączano odpowiednio 18356, 16314 i 18302 w podgrupie wiekowej 5-8 lat oraz 24655, 23493 i 24574 w wieku 10-17 lat.				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	• w badaniu nie prowadzono oceny efektywności szczepienia				
<b>Bezpieczeństwo</b>	<b>Zdarzenie niepożądane</b>	<b>Okres obserwacji [dni]</b>	<b>HR (95% CI) w obrębie kohorty</b>	<b>HR (95% CI) vs dopasowani szczepieni IIV</b>	<b>HR (95% CI) vs dopasowani nieszczepieni</b>
	<b>Dzieci w wieku 5-8 lat</b>				
	Nadwrażliwość	0-3	NO <sup>#</sup>	0,79 (0,24; 2,60)	1,68 (0,40; 7,04)
	Drgawki	0-3	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1-42	0,85 (0,47; 1,55)	0,55 (0,39; 0,79)	0,76 (0,52; 1,10)
	Świsty oddechowe	1-42	0,82 (0,59; 1,14)	0,74 (0,48; 1,15)	1,07 (0,68; 1,70)
	Zespół Guillain-Barre	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
	Objaw Bella	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
	Zapalenie mózgu	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
	Zapalenie nerwu	1-42	0,44 (0,17; 1,17)	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
	Zapalenie naczyń krwionośnych	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
	Hospitalizacja	1-42	0,17 (0,02; 1,44)	0,12 (0,03; 0,54)	0,14 (0,03; 0,63)
	Hospitalizacja z powodu zdarzeń ze strony układu oddechowego	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
	<b>Dzieci w wieku 9-17 lat</b>				
	Nadwrażliwość	0-3	0,56 (0,18; 1,73)	0,64 (0,20; 1,97)	2,20 (0,42; 11,39)
	Drgawki	0-3	NO <sup>1</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1-42	0,54 (0,26; 1,12)	0,57 (0,35; 0,93)	0,78 (0,46; 1,33)
	Świsty oddechowe	1-42	1,55 (0,57; 4,17)	0,51 (0,27; 0,96)	0,66 (0,33; 1,30)
	Zespół Guillain-Barre	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>



<b>Baxter 2017 (NCT01985997)</b>					
	Objaw Bella	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
	Zapalenie mózgu	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
	Zapalenie nerwu	1-42	NO <sup>2</sup>		NO <sup>3</sup>
	Zapalenie naczyń krwionośnych	1-42	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>	NO <sup>^</sup>
	Hospitalizacja	1-42	0,42 (0,16; 1,12)	0,77 (0,45; 1,30)	1,46 (0,77; 2,80)
	Hospitalizacja z powodu zdarzeń ze strony układu oddechowego	1-42	NO <sup>4</sup>	0,78 (0,17; 3,47)	NO <sup>5</sup>
	NO brak możliwości wykonania obliczeń;				
	# 5 przypadków w czasie pierwszych 3 dni vs 0 podczas okresu kontrolnego;				
	^ nie zidentyfikowano żadnych przypadków zdarzenia w czasie po podaniu szczepionki QLAIV;				
	1 2 przypadki drgawek/konwulsji podczas pierwszych 3 dni vs 0 podczas okresu kontrolnego;				
	2 2 przypadki zdarzenia w czasie po podaniu szczepionki QLAIV, brak przypadków w okresie kontrolnym;				
	3 2 przypadki zidentyfikowane po podaniu szczepionki QLAIV vs 0 wśród osób niezaszczepionych;				
	4 3 przypadki zdarzenia w czasie po podaniu szczepionki QLAIV, brak przypadków w okresie kontrolnym;				
	5 3 przypadki zidentyfikowane po podaniu szczepionki QLAIV vs 0 wśród osób niezaszczepionych.				
<b>Uwagi</b>	• w badaniu uwzględniono również osoby dorosłe, ale przedstawiono wyniki osobno dla podgrupy dzieci				

### 17.9.3.2.2 Caspard 2018

Tabela 179. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Caspard 2018*.

<b>Caspard 2018</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	nieinterwencyjne prospektywne badanie kohortowe z dopasowaną grupą kontrolną	<b>Okres obserwacji</b>	2 sezony grypowe: 2013-2014, 2014-2015; 42 dni i 6 mies. po podaniu szczepionki
<b>Skala NOS</b>	D: ****; C: -; E: ***	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIIB
<b>Liczba ośrodków</b>	bd. (Anglia)	<b>Sponsor</b>	AstraZeneca
<b>Analiza statystyczna</b>	W badaniu <i>Caspard 2018</i> dane dotyczące częstości hospitalizacji pozyskano z bazy danych NHS Hospital Episode Statistics (HES), które po zanonimizowaniu zostały przesłane do CPRD. Częstość hospitalizacji raportowano jako liczbę osób ze zdarzeniem w przeliczeniu na 1000 pacjento-lat. Ryzyko względne (RR) wystąpienia danego zdarzenia w grupie QLAIV w porównaniu do braku szczepienia oraz w porównaniu do zastosowania szczepionki inaktywowanej (IIV) wraz z 95% przedziałem ufności (CI) obliczono za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Coxa.		
<b>Interwencja</b>	<b>Interwencja:</b> • Szczepionka QLAIV (Fluenz Tetra) <b>Kontrola:</b>		

Caspard 2018			
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV)</li> <li>• Brak szczepienia</li> </ul>
<b>Kryteria włączenia</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci, które otrzymały szczepionkę LAIV pomiędzy 1 września 2013 i 31 marca 2014 i pomiędzy 1 września 2014 i 31 marca 2015</li> <li>• Dzieci w wieku 2 do 17 lat w momencie szczepienia</li> <li>• Obecność <math>\geq 1</math> czynnika podwyższonego ryzyka (określone zgodnie z definicjami przyjętymi przez PRISMS w Uniwersytecie w Nottingham, zaczerpnięte z wykazu poważnych chorób medycznych, wyszczególnionych w corocznych listach NHS)</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zdefiniowano</li> </ul>
Charakterystyka populacji	Grupy wiekowe, % (n)	Płeć, % (n)	Czynniki wysokiego ryzyka, n (%)
QLAIV, N=6745	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3: 12% (799)</li> <li>• 4-8: 37% (2533)</li> <li>• 9-17: 51% (3413)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• męska: 58% (3893)</li> <li>• żeńska: 42% (2852)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• astma: <u>74%</u> (5016)</li> <li>• mukowiscydoza: 1% (47)</li> <li>• wrodzone nieprawidłowości płuc: &lt;1% (23)</li> <li>• inne przewlekłe choroby układu oddechowego: 1% (39)</li> <li>• przewlekła choroba serca: <u>12%</u> (799)</li> <li>• przewlekła choroba nerek: 1% (88)</li> <li>• niedokrwistość sierpowata: 1% (90)</li> <li>• zaburzenia białych krwinek: &lt;1% (24)</li> <li>• zaburzenia immunosupresyjne (z wyj. nowotworów złośliwych): 2% (119)</li> <li>• nowotwory : 1% (95)</li> <li>• cukrzyca: 4% (304)</li> <li>• zaburzenia metabolizmu lipidów: &lt;1% (7)</li> <li>• porażenie mózgowe: 2% (137)</li> <li>• zespół Downa: 1% (98)</li> <li>• przewlekła choroba wątroby: &lt;1% (8)</li> <li>• przewlekła choroba neurologiczna: 2% (131)</li> <li>• dowolne przewlekłe schorzenie leczone aspiryną: &lt;1% (18)</li> <li>• ciąża: &lt;1% (1)</li> </ul>
<b>Przeływ chorych</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• w bazie CPRD zidentyfikowano 14287 osób, które otrzymały LAIV. 2824 dzieci (20%) nie można było włączyć do bazy HES z przyczyn administracyjnych (np. dzieci mogły zostać włączone do bazy tylko jeśli lekarz prowadzący wyraził zgodę). 11463 osób włączono zatem do badania, z czego TLAIV w sezonie grypowym 2013-2014 otrzymało 4718 pacjentów, a QLAIV w sezonie grypowym dostało 6745 osób. W okresie 6 miesięcy obserwacji w bazie CPRD dostępne były dane dla 10476 dzieci (91%).</li> </ul>
<b>Skuteczność kliniczna</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniu nie prowadzono oceny efektywności szczepienia</li> </ul>

		Sezon 2014-2015	Okres obserwacji	Częstość [na 1000 pacjento-lat] (95% CI)			RR (95% CI)	
				QLAIV, N=6745	brak szczepienia, N=20163	IIV, N=6738	QLAIV vs brak szczepienia	QLAIV vs IIV
Bezpieczeństwo	Hospitalizacje ogółem			231 (198; 267) n=182 zdarzenia	251 (230; 273) n=518 zdarzeń	503 (455; 555) n=395 zdarzeń	0,90 (0,76; 1,07)	<b>0,42 (0,35; 0,51)</b>
	Hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi	42 dni		98 (77; 122) n=77 zdarzeń	112 (98; 128) n=232 zdarzenia	199 (169; 232) n=156 zdarzeń	0,85 (0,65; 1,10)	<b>0,46 (0,35; 0,61)</b>
	Hospitalizacje ogółem			178 (164; 193) n=575 zdarzeń	164 (164; 193) n=1242 zdarzenia	311 (155; 173) n=999 zdarzeń	1,08 (0,97; 1,20)	<b>0,53 (0,47; 0,59)</b>
	Hospitalizacje z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi	6 miesięcy		75 (66; 85) n=241 zdarzeń	74 (68; 80) n=558 zdarzeń	120 (108; 133) n=385 zdarzeń	1,01 (0,87; 1,18)	<b>0,59 (0,50; 0,70)</b>
Uwagi	• brak dodatkowych uwag							

### 17.9.3.2.3 Cross 2020

Tabela 180. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Cross 2020*.

Cross 2020			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną	Okres obserwacji	Przegląd bazy danych z lat 2010-2018
Skala NOS	D: ****; C: -; E: **	Klasyfikacja AOTMIT	IIID
Liczba ośrodków	bd. (Wielka Brytania)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	• W badaniu wyniki przedstawiono w sposób opisowy		
Interwencja	<p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Szczepionki donosowe, wśród której wyróżniono QLAIV (większość analizowanych przypadków, w tym produkowana przez firmę AstraZeneca) i LAIV</li> </ul> <p><b>Kontrola:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV)</li> </ul>		

Cross 2020				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Włączano osoby zarejestrowane w bazie <i>Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Center (RSC)</i>, którzy otrzymali szczepienie przeciw grypie w jakimkolwiek sezonie grypowym (zdefiniowanym jako okres między 1 września do 30 kwietnia) w latach 2010-2018</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczano pacjentów w wieku &gt; 100 lat bądź uczestniczących w którymkolwiek programie nadzoru EMA</li> <li>Nie uwzględniono także szczepień wykonanych monowalentną szczepionką przeciw pandemicznej grypie</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie przedstawiono szczegółowo charakterystyki uwzględnionych pacjentów</li> </ul>			
<b>Przeływ chorych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu <i>Cross 2020</i> włączono 848375 pacjentów, którzy między rokiem 2010, a 2018 otrzymali łącznie 3121334 szczepień. Odnośnie szczepionek LAIV podano tylko, że odnaleziono 215826 przypadków takiego szczepienia. Zaznaczono też, że walentność szczepionki udało się ogółem w badaniu określić dla 77,2% analizowanych rekordów – szczepień QLAIV poddanych analizie było więc 206245, a TLAIV tylko 2413. W badaniu analizie poddano też 142516 szczepień QIV.</li> </ul>			
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu nie prowadzono oceny efektywności szczepienia</li> </ul>			
<b>Bezpieczeństwo</b>	<b>Rodzaj szczepionki</b>	<b>IIV</b>	<b>LAIV</b>	<b>Nieznany</b>
	<b>Reakcje anafilaktyczne</b>			
	Czterowalentna	16	0	250
	Trzywalentna	229	0	
	<b>Zespół Guillaina-Barrégo</b>			
	Czterowalentna	2	0	135
Trzywalentna	129	0		
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak dodatkowych uwag</li> </ul>			

#### 17.9.3.2.4 Haber 2015

Tabela 181. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Haber 2015*.

Haber 2015			
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną	<b>Okres obserwacji</b>	Zgłoszenia dotyczące AEs, które wpłynęły do VEARS w okresie od 1.07.2013 do 31.08.2014 dla QLAIV oraz w latach 2010-2013 dla TLAIV
<b>Skala NOS</b>	D:**; C: -; E: ***	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIID
<b>Liczba ośrodków</b>	bd. (USA)	<b>Sponsor</b>	bd.

**Haber 2015**

<b>Analiza statystyczna</b>	• Statystyki przedstawiono w sposób opisowy			
<b>Interwencja</b>	<b>Interwencja:</b> • Szczepionka QLAIV <b>Kontrola:</b> • Trzywartenna żywa atenuowaną szczepionka przeciw grypie (TLAIV), stosowana w latach 2010-2013			
<b>Kryteria włączenia</b>	• Do analizy włączano wszystkie wpisy w rejestrze VEARS ( <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i> ) dotyczące szczepionek QLAIV, które wpłynęły w okresie od 1 lipca 2013 do 31 sierpnia 2014 z oraz dotyczące TLAIV, które wpłynęły w latach 2010-2013			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	• Nie zdefiniowano			
<b>Charakterystyka populacji</b>	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba chłopców, n (%)	Mediana czasu od szczepienia do wystąpienia AEs (zakres) [dni]	
QLAIV, raporty z lat 2013-2014, N=599	7 (2–17)	293 (49%)	0 (0–143)	
TLAIV, raporty z lat 2010-2013, N=1427	6 (2–17)	668 (47%)	0 (0–280)	
<b>Przeływ chorych</b>	• W próbie <i>Haber 2015</i> wykorzystywano dane zawarte w bazie VEARS w celu oceny liczby AEs w grupie QLAIV i TLAIV – w związku z tym nie przedstawiono danych dotyczących przeływu pacjentów.			
<b>Skuteczność kliniczna</b>	• w badaniu nie prowadzono oceny efektywności szczepienia			
<b>Bezpieczeństwo</b>	<b>Kategorie diagnostyczne AEs</b>	<b>raporty dla QLAIV z lat 2013-2014, N=31</b>	<b>raporty dla TLAIV z lat 2010-2013, N=71</b>	
	ogółem	12 (39%)	21 (30%)	
	Neurologiczne	drgawki	3	3
		zespół Guillain-Barré	2	7
		porażenie Bella	–	–
		inne	7	11
	Układ oddechowy	ogółem	6 (19%)	15 (21%)
		astma/świsty	3	8
		zapalenie płuc	1	2
		inne	2	5
	zgony	1*	3	
	Inne AEs nie związane z zakażeniem	6 (19%)	17 (24%)	
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 (3%)	5 (7%)	

## Haber 2015

Alergie	1 (3%)	5 (7%)
Inne AEs związane z zakażeniem	3 (10%)	2 (3%)
Zdarzenia mięśniowo-szkieletowe	–	3 (4%)
Zdarzenia psychiatryczne	–	1 (1%)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	1 (3%)	2 (3%)
Reakcje miejscowe	1 (3%)	–
najczęstsze AEs, MedDRA, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ podanie przeterminowanego leku: 197 (42%)</li> <li>▪ gorączka: 63 (13%)</li> <li>▪ kaszel: 39 (13%)</li> <li>▪ pokrzywka: 31 (7%)</li> <li>▪ wymioty: 27 (6%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak AEs: 358 (36%)</li> <li>▪ podanie przeterminowanego leku: 327 (33%)</li> <li>▪ gorączka: 192 (19%)</li> <li>▪ kaszel: 93 (9%)</li> <li>▪ ból głowy: 82 (8%)</li> </ul>
Uwagi	• brak dodatkowych uwag	

## 17.9.3.2.5 Mallory 2018-2/2

Tabela 182. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Mallory 2018-2/2.

## Mallory 2018-2/2 (NCT02269488)

Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy	Okres obserwacji	sezon grypowy: 2014-2015
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Liczba ośrodków	3 (Japonia)	Sponsor	AstraZeneca
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W badaniu Mallory 2018-2/2 bezpieczeństwo szczepienia oceniano w okresie 28 dni po szczepieniu, wyniki przedstawiono opisowo</li> </ul>		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Szczepionka QLAIV zawierająca szczepcy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/H1N1: A/California/7/2009</li> <li>• A/H3N2: A/Texas/50/2012</li> <li>• B Victoria: B/Brisbane/60/2008</li> <li>• B Yamagata: B/Massachusetts/2/2012</li> </ul> </li> <li>• Każda dawka zawierała <math>10^{7,0\pm 0,5}</math> FFU szczepu danego wirusa</li> </ul>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 2-6 lat</li> <li>• Szczepienie QLAIV w sezonie 2014-2015</li> <li>• Nie wykluczano pacjentów z uwagi na współistniejące schorzenia (w tym umiarkowaną do ciężkiej astmę), pod warunkiem braku hospitalizacji w ciągu roku poprzedzającego szczepienie</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zdefiniowano</li> </ul>		

Mallory 2018-2/2 (NCT02269488)				
<b>Charakterystyka populacji</b>	Średni wiek (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	1 dawka szczepionki, n (%)	2 dawki szczepionki, n (%)
QLAIV (N=100)	4,2 (1,4)	45 (45,0%)	94 (94,0%)	6 (6,0%)
<b>Przeływ chorych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W próbie <i>Mallory 2018-2/2</i> podano jedynie, że 100 osób w wieku 2-6 lat ukończyło badanie i zostało włączonych do oceny bezpieczeństwa.</li> </ul>			
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu nie prowadzono oceny efektywności szczepienia</li> </ul>			
<b>Bezpieczeństwo</b>	<b>Oceniane zdarzenie</b>	<b>Po 1 dawce (N = 100), n (%)</b>	<b>Po 2 dawce (N = 6), n (%)</b>	
	Przynajmniej jedno AE	42 (42,0%)	2 (33,3%)	
	AEs związane ze szczepionką <sup>^</sup>	1 (10%)	0 (0%)	
	SAEs, SAEs w okresie obserwacji, przerwanie interwencji z powodu AEs, zgon z powodu AEs	0 (0%)	0 (0%)	
	AEs o nasileniu łagodnym	42 (42,0%)	2 (33,3%)	
	<sup>^</sup> 2 zdarzenia (ból brzucha, biegunka) u 1 dziecka.			
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W publikacji <i>Mallory 2018</i> przedstawiono wyniki dwóch badań – randomizowanej próby klinicznej opisaną w niniejszym raporcie jako <i>Mallory 2018-1/2</i>, oraz badania jednoramiennego <i>Mallory 2018-2/2</i></li> </ul>			

### 17.9.3.2.6 McNaughton 2016

Tabela 183. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *McNaughton 2016*.

McNaughton 2016			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne, pilotażowe badanie obserwacyjne w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, badanie kohortowe	<b>Okres obserwacji</b>	sezon grypowy: 2014-2015
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIIB
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe (Anglia)	<b>Sponsor</b>	AstraZeneca
<b>Analiza statystyczna</b>	Wyniki przedstawiono w sposób opisowy, oceniano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wybranych do oceny (ang. <i>adverse events of interest</i> ), w okresie 14 dni od szczepienia – wyniki przedstawiono zarówno w postaci liczby i odsetka pacjentów z danym zdarzeniem, jak również w postaci obliczonej częstości zdarzeń na 1000 pacjento-tygodni		
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Szczepionka QLAIV (Fluenz Tetra)</li> </ul>		

McNaughton 2016							
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci i nastolatki w wieku 2-17 lat, którym podano szczepionkę QLAIIV (grupa ekspozycji) w ośrodkach uczestniczących w badaniu</li> <li>• Włączano również osoby szczepione ze schorzeniami towarzyszącymi, którzy przyjmowali lekarstwa lub otrzymali inną szczepionkę tego samego dnia lub w okresie do 1 miesiąca od podania QLAIIV.</li> </ul>						
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zdefiniowano</li> </ul>						
Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (IQR) [lata]	Inne szczepienie w tym samym dniu co szczepienie QLAIIV	Inne szczepienie w ciągu miesiąca przed otrzymaniem QLAIIV			
QLAIIV (N=385)	180 (46,8%)	4 (3-9)	5 (1,3%)	5 (1,3%)			
<b>Przebieg choroby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W próbie <i>McNaughton 2016</i> do wytypowanych wstępnie 600 osób rozesłano prośby o wypełnienie kwestionariusza, zarówno wyjściowo, jak i po 14 dniach od szczepienia. Formularze wysłano drogą elektroniczną (54% formularzy) oraz tradycyjną pocztą (46% formularzy). W zakresie oceny wyjściowej respondenci wypełnili 214 (66,2%) kwestionariuszy przesłanych online, oraz 237 (85,6%) kwestionariuszy przesłanych pocztą tradycyjną – w przypadku tych ostatnich, jeden z kwestionariuszy został wykluczony z uwagi na zastosowanie innej niż oceniana szczepionki przeciw grypie. Wśród osób z danymi wyjściowymi, kwestionariusze odnośnie wyników po 14 dniach wypełniło 172 (80,4%) osób online oraz 214 (90,7%) osób tradycyjnie, co dawało łącznie 386 poprawnych zestawów danych. Z tej puli wykluczono z kolei jednego uczestnika, z powodu nie zwrócenia formularza wyjściowej oceny, więc ostatecznie w badaniu uwzględniono dane dla 385 osób, w tym 193 (50,1%) dzieci w wieku 2-4 lat.</li> </ul>						
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniu nie prowadzono oceny efektywności szczepienia</li> </ul>						
Zdarzenia niepożądane	5-10 lat		11-17 lat		2-17 lat		
	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%), (95% CI), N=115	Częstość zdarzeń na 1000 pacjentów-tygodni (95% CI)	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%), (95% CI), N=77	Częstość zdarzeń na 1000 pacjentów-tygodni (95% CI)	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%), N=385	Częstość zdarzeń na 1000 pacjentów-tygodni (95% CI)	
<b>Bezpieczeństwo</b>	Wysoka temperatura ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )	12 (10,4%) (5,5; 17,5)	56,7 (32,2; 99,9) n = 12	6 (7,8%) (2,9; 16,2)	34,4 (14,3; 82,7) n = 5	41 (10,7%)	55,2 (40,3; 75,5)
	Nudności i wymioty	5 (4,3%) (1,4; 9,9)	22,4 (9,3; 53,7) n = 5	6 (7,8%) (2,9; 16,2)	40,4 (18,2; 90,0) n = 6	21 (5,5%)	24,3 (15,3; 38,5)
	Złe samopoczucie (ang. <i>malaise</i> )	26 (22,6%) (15,3; 31,3)	131,3 (88,7; 194,4) n = 25	20 (26,0%) (16,6; 37,2)	139,3 (86,6; 224,1) n = 17	87 (22,6%)	123,4 (98,9; 154,1)
	Ból głowy	16 (13,9%) (8,2; 21,6)	73,3 (44,2; 121,6) n = 15	18 (23,4%) (14,5; 34,4)	127,9 (78,3; 208,7) n = 16	38 (9,9%)	49,3 (35,4; 68,6)
	Zmniejszony apetyt	10 (8,7%) (4,2; 15,4)	46,7 (25,1; 86,8) n = 10	7 (9,1%) (3,7; 17,8)	48,5 (23,1; 101,7) n = 7	53 (13,8%)	68,4 (51,4; 91,0)



## McNaughton 2016

Wysypka	2 (1,7%) (0,2; 6,1)	4,4 (0,6; 31,4) n = 1	1 (1,3%) (<0,1; 7,0)	6,6 (0,9; 46,5) n = 1	8 (2,1%)	9,2 (4,4; 19,4)
Ból mięśni lub ból stawów	10 (8,7%) (4,2; 15,4)	37,2 (18,6; 74,5) n = 8	5 (6,5%) (2,1; 14,5)	27,4 (10,3; 73,0) n = 4	22 (5,7%)	25,7 (16,4; 40,3)
Jedno ze zdarzeń: opuchlizna twarz, warg i języka, trudności oddechowe, zawroty głowy (ang. <i>dizziness/lightheadedness</i> ), ogólny świąd ciała z wysypką	2 (1,7%) (0,2; 6,1)	8,8 (2,2; 35,4) n = 2	2 (2,6%) (0,3; 9,1)	13,2 (3,3; 52,8) n = 2	22 (5,7%)	6,6 (2,7; 15,8)
Świsty oddechowe	3 (2,6%) (0,5; 7,4)	13,3 (4,3; 41,2) n = 3	4 (5,2%) (1,4; 12,8)	27,0 (10,1; 71,9) n = 4	9 (2,3%)	11,9 (6,2; 22,8)
Niedrożność nosa/ciekący nos	47 (40,9%) (31,8; 50,4)	279,1 (207,7; 375,1) n = 44	31 (40,3%) (29,2; 52,1)	282,5 (197,5; 404,0) n = 30	167 (43,4%)	312,3 (267,3; 364,8)
Ból gardła lub jamy ustnej	12 (10,4%) (5,5; 17,5)	51,8 (28,7; 93,5) n = 11	15 (19,5%) (11,3; 30,1)	93,8 (54,5; 161,6) n = 13	39 (10,1%)	47,4 (33,8; 66,3)
Kaszel	21 (18,3%) (11,7; 26,5)	104,7 (68,3; 160,6) n = 21	12 (15,6%) (8,3; 25,6)	84,4 (47,9; 148,6) n = 12	80 (20,8%)	118,5 (95,1; 147,8)
Krwotok z nosa	1 (0,9%) (0,1; 4,7)	4,4 (0,6; 31,1) n = 1	4 (5,2%) (1,4; 12,8)	26,9 (10,1; 71,6) n = 4	9 (2,3%)	11,9 (6,2; 22,9)
•						
<b>Uwagi</b>	• Brak dodatkowych uwag					

## 17.9.3.2.7 Stockwell 2017

Tabela 184. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Stockwell 2017.

Stockwell 2017 (NCT01764269)			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	<b>Okres obserwacji</b>	sezon grypowy: 2013-2014
<b>Skala NOS</b>	D: ****; C: -; E: **	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIIB
<b>Liczba ośrodków</b>	3 (USA)	<b>Sponsor</b>	Centres for Disease Control and Prevention (CDC)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

**Stockwell 2017 (NCT01764269)**

<b>Analiza statystyczna</b>	• Wyniki przedstawiono w sposób opisowy		
<b>Interwencja</b>	• W publikacji zaznaczono, że dzieci były szczepione szczepionkami QLAIV oraz TIV oraz QIV, przy czym ta ostatnia była stosowana jedynie u dzieci w wieku przynajmniej 3 lat.		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci w wieku 24-59 miesięcy szczepione LAIV lub IIV w sezonie 2013-2014 lub na początku roku 2013</li> <li>• Posiadanie przez opiekuna telefonu komórkowego zdolnego do odbierania i wysyłania wiadomości tekstowych</li> <li>• Opiekun porozumiewający się w języku angielskim lub hiszpańskim</li> <li>• Otrzymanie innych szczepionek nie stanowiło kryteriów wykluczenia</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekłe schorzenia będące przeciwwskazaniem do szczepienia LAIV (z wyjątkiem astmy/świarów oddechowych w wywiadzie)</li> <li>• Stosowanie doustnych lub innych systemowych kortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca</li> <li>• Stosowanie wziewnych kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni poprzedzających szczepienie</li> <li>• Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> w momencie szczepienia</li> <li>• Stosowanie leków przeciwgorączkowych na 6 godzin przed planowanym szczepieniem</li> <li>• Deklarowanie chęci użycia leków przeciwgorączkowych</li> <li>• Niezdolność opiekuna do odczytywania przesyłanych wiadomości tekstowych</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>	Grupy wiekowe, n (%) [miesiące]	Odsetek dziewczynek n (%);	Wcześniejsze szczepienie, n (%)
QLAIV (N=226)	24-35: 54 (23,9%) 36-47: 85 (37,6%) 48-59: 87 (38,5%)	128 (56,6%)	220 (97,3%)
IIV (N=314)	24-35: 135 (43,0%) 36-47: 85 (27,1%) 48-59: 94 (29,9%)	141 (44,9%)	303 (96,5%)
TIV (N=211)	24-35: 130 (61,6%) 36-47: 45 (21,3%) 48-59: 36 (17,1%)	96 (45,5%)	202 (95,7%)
QIV (N=98)	24-35: 0 (0,0%) 36-47: 40 (40,8%) 48-59: 58 (59,2%)	43 (43,9%)	96 (98,0%)
<b>Przeływ chorych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W badaniu <i>Stockwell 2017</i> uwzględniono wstępnie 976 rodzin z dziećmi w wieku 24-59 miesięcy, szczepionych w sezonie 2013-2014. Spośród tych osób, wykluczono 334 (34,2%) uczestników - najczęściej z powodu braku telefonu z obsługą wiadomości tekstowych (badanie było prowadzone z wykorzystaniem komunikacji za pomocą sms), 88 (26,3%) osób, a także z powodu obecności schorzeń stanowiących przeciwwskazania do szczepienia u 48 (14,4%) osób oraz z powodu stosowania wziewnych kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni poprzedzających szczepienie. Spośród 642 (65,8%) pozostałych uczestników zakwalifikowanych do badania, 102 (15,9%) wycofało zgodę na dalszy udział w badaniu. Ostatecznie w badaniu uwzględniono więc grupę 540 dzieci, wśród których 226 (41,9%) otrzymało QLAIV, a 314 (58,1%) otrzymało szczepionkę inaktywowaną. Wśród osób otrzymujących szczepionki inaktywowane, u 211 (67,2%) zastosowano szczepionki TIV, natomiast u 98 (31,2%) – szczepionkę QIV. U 5 (1,9%) dzieci nie udało się ustalić rodzaju otrzymanej szczepionki inaktywowanej.</li> </ul>		
<b>Skuteczność kliniczna</b>	• w badaniu nie prowadzono oceny efektywności szczepienia		

Stockwell 2017 (NCT01764269)					
	QLAIV n/N (%)	IIV n/N (%)	RR (95% CI) QLAIV vs IIV	dopasowany RR (95% CI) QLAIV vs IIV	
	QLAIV vs IIV	7/183 (3,8%)	15/264 (5,7%)	0,67 (0,28; 1,62)	0,60 (0,25; 1,46)
	QLAIV vs QIV	6/142 (4,2%)	6/85 (7,1%)	0,60 (0,20; 1,80)	0,58 (0,19; 1,72)
Analizy wrażliwości, QLAIV vs IIV					
Bezpieczeństwo	Dzieci z informacją o gorączce w każdym z dni (0, 1 oraz 2)	-	-	-	0,65 (0,27; 1,59)
	Dzieci otrzymujące jedynie szczepionkę przeciw grypie (wykluczono dzieci otrzymujących dodatkowo inne szczepienia)	-	-	-	0,60 (0,15; 2,40)
	Wykluczenie dzieci otrzymujących leki przeciwgorączkowe przed zgłoszeniem temperatury w dniu 0, 1 lub 2	-	-	-	0,64 (0,22; 1,88)
	Dzieci ≥ 3 roku życia	-	-	-	0,61 (0,23; 1,64)
	Dzieci z danymi raportowanymi jedynie w postaci SMS	-	-	-	0,57 (0,22; 1,46)
Uwagi	• Brak dodatkowych uwag				

### 17.9.3.2.8 Stockwell 2017a

Tabela 185. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Stockwell 2017a*.

Stockwell 2017a (NCT02295007)			
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	Okres obserwacji	2 sezony grypowe: 2014-2015, 2015-2016; 42 dni po podaniu szczepionki
Skala NOS	D: ****; C: -; E: ***	Klasyfikacja AOTMiT	IIIB
Liczba ośrodków	4 (USA)	Sponsor	Centres for Disease Control and Prevention (CDC)
Analiza statystyczna	• W badaniu <i>Stockwell 2017a</i> oceniano częstość występowania gorączki oraz zdarzeń związanych z układem oddechowym (świszczący oddech) po podaniu szczepionki przeciw grypie, żywej atenuowanej czterowalentnej (QLAIV) lub inaktywowanej czterowalentnej (QIV). Badanie		

**Stockwell 2017a (NCT02295007)**

prowadzone było w formie kontaktu telefonicznego, zdarzenia niepożądane raportowano za pomocą wiadomości tekstowych. Wyniki przedstawiono opisowo.

<b>Interwencja</b>	<b>Interwencja:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Szczepionka QLAIV</li> </ul> <b>Kontrola:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inaktywowana czterowalentna szczepionka przeciw grypie (QIV)</li> </ul>			
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci w wieku 2-11 lat otrzymujące pierwsze lub drugie szczepienie przeciw grypie w danym sezonie</li> <li>• Posiadanie przez opiekuna telefonu komórkowego zdolnego do odbierania i wysyłania wiadomości tekstowych</li> <li>• Opiekun porozumiewający się w języku angielskim lub hiszpańskim (lokalizacja CUMC) lub angielskim (lokalizacja BMC)</li> <li>• Otrzymanie innych szczepionek nie stanowiło kryteriów wykluczenia</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakkolwiek przewlekła choroba uważana za przeciwwskazanie lub środek ostrożności przed zastosowaniem LAIV (z wyj. astmy/świszczącego oddechu w wywiadzie)</li> <li>• Zaostrzenie astmy aktualne lub w okresie poprzednich &lt;2 tygodni</li> <li>• Stosowanie doustnych lub innych systemowych sterydów w okresie poprzednich 2 tygodni</li> <li>• Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> w czasie szczepienia</li> <li>• Podanie leku przeciwgorączkowego w czasie 6 godzin przed szczepieniem lub zamiar profilaktycznego podania leków przeciwgorączkowych</li> <li>• Niezdolność opiekuna do odczytywania lub wysyłania przesyłanych wiadomości tekstowych</li> <li>• Rodzeństwo lub dziecko już włączone w którymś sezonie</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji</b>	Płeć męska, n (%)	Grupa wiekowa, n (%)	Latynoskie pochodzenie etniczne, n (%)	Astma w wywiadzie, n (%)
Sezon 2014-2015 (n = 166)	95 (57,2%)	2 do <5 lat: 75 (45,2%) 5 do <8 lat: 47 (28,3%) 8 do <12 lat: 44 (26,5%)	101 (60,8%)	62 (37,3%)
Sezon 2015-2016 (n = 100)	55 (55,0%)	2 do <5 lat: 28 (28,0%) 5 do <8 lat: 25 (25,0%) 8 do <12 lat: 47 (47,0%)	14 (14,0%)	69 (69,0%)
Ogółem (N = 266)	150 (56,4%)	2 do <5 lat: 103 (38,7%) 5 do <8 lat: 72 (27,1%) 8 do <12 lat: 91 (34,2%)	115 (43,2%)	131 (49,2%)
<b>Przeływ chorych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W ośrodku CUMC szczepionkę otrzymało 275 dzieci, a 104 wykluczono z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia, a 53 odmówiło udziału. W tym samym sezonie grypowym (2014-2015) w ośrodku BMC analogiczna liczba dzieci wyniosła 66, 9 i 7. W tym sezonie grypowym włączono łącznie 168 dzieci. Natomiast w sezonie 2015-2016 z ośrodka BMC zakwalifikowano 100 dzieci – 137 było szczepionych, ale 31 nie spełniło kryteriów włączenia, a 6 odmówiło wzięcia udziału w badaniu. łącznie analizie poddano więc 268 dzieci i ich opiekunów prawnych. Z badania utraciono 5 pacjentów – 3 z uwagi na prośbę o zaprzestanie wysyłania wiadomości tekstowych a 2 z powodu zgubienie wiadomości tekstowej lub usługi telefonicznej w trakcie 42 dni okresu obserwacji. Ogółem wartość średniego odsetka odpowiedzi u osób z dostarczonymi SMS-ami wyniosła <math>88\pm 25\%</math>.</li> </ul>			
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniu nie prowadzono oceny efektywności szczepienia</li> </ul>			

## Stockwell 2017a (NCT02295007)

	Zdarzenia	QLAIV	QIV	Łącznie
	Częstość gorączki ogółem dla obu sezonów, w dniach 0-2 po podaniu szczepionki	2,9% (95% CI: 0,8%; 10,1%)	4,6% (95% CI: 2,3%; 8,8%)	4,1% (95% CI: 2,3%; 7,4%)
	▪ brak vs dodatkowe szczepionki		1,7% vs 4,9%, p=0,27	
	Częstość gorączki ogółem dla obu sezonów, w dniach 3-7 po podaniu szczepionki	3,6% (95% CI: 1,0%; 12,1%)	7,7% (95% CI: 4,6%; 12,8%)	6,7% (95% CI: 4,1%; 10,8%)
	▪ brak vs dodatkowe szczepionki		16,7% vs 3,5%, p=0,001	
		n=9, w tym:		
	▪ dzieci z gorączką w dniach 3-7, którzy jednocześnie otrzymali inne szczepionki		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ QLAIV + MMR, DTaP-IPV, WZW B i WZW A: n=1</li> <li>▪ QIV + MMR: n=2</li> <li>▪ QIV + DTaP-IPV: n=2</li> <li>▪ QIV + ospa wietrzna, DTaP-IPV: n=1</li> <li>▪ QIV + WZW A: n=1</li> <li>▪ QIV + Tdap, MenACWY-CRM: n=1</li> <li>▪ QIV + WZW A, <i>Haemophilus influenzae</i> typ b: n=1</li> </ul>	
Bezpieczeństwo	Kaszel	39,2% (CUMC: 37,2%, BMC: 40,7%), zgłoszone przez rodziców/opiekunów, którzy odpowiedzieli na $\geq 1$ SMS		
		103 zdarzenia w pierwszym sezonie i 83 zdarzenia w drugim sezonie		
	▪ skutkujące wizytą w ambulatorium	8/86 (9,3%) w pierwszym sezonie, 7/71 (9,9%) w drugim sezonie		
	Świszczący oddech i/lub ucisk w klatce piersiowej	7,1% (95% CI: 3,1%; 15,7%)	16,1% (95% CI: 11,6%; 22,0%)	13,7% (95% CI: 10,1%; 18,4%)
		p=0,061		
		52 zdarzenia (27 w pierwszym sezonie, 25 w drugim sezonie) najwięcej zdarzeń w 7 dniu (3,5%) i 14 dniu (3,9%)		
	▪ dzieci z astmą/świszczącym oddechem/reaktywną chorobą dróg oddechowych w wywiadzie	25,0% (95% CI: 4,6%; 69,9%)	24,3% (95% CI: 17,2%; 33,2%)	bd.
	▪ brak vs dodatkowe szczepionki		15,2% vs 9,4%, p=0,24	
	▪ skutkujące wizytą w ambulatorium	3/27 (11,1%) w pierwszym sezonie, 6/25 (24,0%) w drugim sezonie		
	Wizyta w ambulatorium z dowolnej przyczyny w okresie do 42 dni po podaniu szczepionki	n=56 pacjentów łącznie w obu sezonach (13 na oddziałach ratunkowych, 45 w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej, 7 w ośrodkach specjalistycznych, 1 planowa hospitalizacja)		
<b>Uwagi</b>	• Brak dodatkowych uwag			

## 17.9.4 TLAIV vs TIV – badania z randomizacją

### 17.9.4.1 Ashkenazi 2006

Tabela 186. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Ashkenazi 2006.

Ashkenazi 2006 (Ashkenazi 2006, Ambrose 2014, Block 2011) (D153-P514, NCT00192205)	
<b>Metodyka</b>	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją
Zaślepienie	brak zaślepienia
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMIT IIA</span>
Liczba ośrodków	114 ośrodków w 10 krajach (w tym w Polsce) <span style="float: right;">Sponsor Wyeth Vaccines Research, MedImmune</span>
Okres obserwacji	sezon grypowy 2002-2003
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, że aby z 90% mocą statystyczną wykryć brak różnic oraz z 80% mocą statystyczną różnice pomiędzy grupami należy włączyć do próby 1760 osób, po 880 do każdego z ramion.
Analiza statystyczna	<p>hipoteza równoważności będzie udowodniona, jeśli dolny zakres 90% przedziału ufności będzie przyjmował wartości powyżej -0,5, natomiast dla hipotezy wyższości, jeśli dolny zakres 95% przedziału ufności będzie przyjmował wartości powyżej 0</p> <p>dla analizy skuteczności podawano: w ocenie przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie dwustronne przedziały ufności 90% i 95% oszacowane na podstawie rozkładu dwumianowego dla wszystkich obserwowanych przypadków; w ocenie przypadków ostrego zapalenia ucha środkowego dwustronne przedziały 90% konstruowane za pomocą modelu Andersen-Gill z uwzględnieniem porównań wielokrotnych oraz leczeniem jako jedynym efektem (w przypadku, gdy w grupie TIV odnotowano by &lt; 5 przypadków AOM surowe wskaźniki skuteczności oszacowywano na podstawie zaobserwowanej częstości bez podawania 90% CI)</p> <p>dla analizy bezpieczeństwa obliczano dwustronne 90% przedziały ufności za pomocą dokładnego dwustronnego testu Fisher'a</p>
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo niepodobne do tych, zawartych w szczepionce</li> <li>przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego</li> <li>ocena efektywności</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Interwencja i komparatory</b>	
TLAIV trójwartenna szczepionka żywa atenuowana FluMist ( <i>MedImmune</i> ) podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2002–2003:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>A/New Caledonia/20/99-like,</li> </ul>	

**Ashkenazi 2006 (Ashkenazi 2006, Ambrose 2014, Block 2011) (D153-P514, NCT00192205)**

- A/Moscow/10/99-like (A/Panama/2007/99),
- B/Hong Kong/330/01-like

TIV trójwartenna szczepionka inaktywowana (Aventis Pasteur) podawana we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce zależnej od wieku: dzieci w wieku 6-35 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast 36-59 m.ż. 0,5 ml), zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2002–2003:

- A/Moscow/10/99 (H3N2)-like strain (A/Panama/2007/99),
- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like strain (A/New Caledonia/20/99),
- B/Hong Kong/330/2001-like strain (B/Shangdong/7/97)

drugą dawkę szczepionki podawano 35 ± 7 dni później

Populacja					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek od 6 do 71 miesięcy;</li> <li>• nawracające schorzenia dróg oddechowych w wywiadzie (m.in. przeziębienie, AOM, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc i zapalenie oskrzelików); nawrót został zdefiniowany jako ≥ 2 zachorowania potwierdzone przez lekarza w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub od urodzenia dla uczestników młodszych niż 12 miesięcy);</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osoby z poważnymi chorobami przewlekłymi (w tym postępująca chorobą neurologiczną), zespołem Downa lub innymi znanymi zaburzeniami cytogenetycznymi, znaną lub podejrzaną chorobą układu odpornościowego;</li> <li>• nadwrażliwość na jaja lub białko jaja lub jakiegokolwiek inny składnik TLAIV lub TIV;</li> <li>• osoby stosujące leczenie immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy systemowe;</li> <li>• osoby stosujące jakiegokolwiek produkty krwiopochodne (w tym immunoglobuliny) przez ostatnie 6 miesięcy;</li> <li>• osoby szczepione wcześniej przeciw grypie;</li> <li>• osoby stosujące aspirynę lub produkty zawierające w składzie salicylan w ciągu ostatnich 2 tygodni;</li> <li>• osoby poddane jakiegokolwiek szczepieniu podlegającemu badaniom klinicznym w ciąg miesiąca przed włączeniem do badania aż do momentu jego zakończenia;</li> <li>• osoby mieszkające w tym samym gospodarstwie domowym z osobami z obniżoną odpornością lub stosującymi leczenie immunosupresyjne.</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD), zakres [mies.]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wywiad medyczny, n (%)
TLAIV (N=1050) <sup>1</sup>	38,1 (17,4), 6,0-71,9	560 (53,3%)	1022 (97,3%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czarna:15 (1,4%)</li> <li>• azjatycka: 3 (0,3%)</li> <li>• Hindusi: 5 (0,5%)</li> <li>• Inna: 5 (0,5%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• świszczący oddech: 495 (47,1%)</li> <li>• świszczący oddech w ostatnich 12 mies.: 377 (35,9%)</li> <li>• zdiagnozowana astma: 236 (22,5%)</li> </ul>
TIV (N=1035) <sup>1</sup>	39,9 (17,2), 6,0-71,9	560 (54,1%)	1000 (96,6%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czarna:13 (1,3%)</li> <li>• azjatycka: 3 (0,3%)</li> <li>• Hindusi: 11 (1,1%)</li> <li>• Inna: 8 (0,8%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• świszczący oddech: 461 (44,5%)</li> <li>• świszczący oddech w ostatnich 12 mies.: 350 (33,8%)</li> <li>• zdiagnozowana astma: 236 (22,8%)</li> </ul>

1- populacja *per-protocol*

**Wyjściowe różnice między grupami** pacjenci z obu grup byli dobrze dopasowani pod względem wieku, płci, pochodzenia etnicznego oraz wywiadu medycznego

**Przeptyw pacjentów** nie przedstawiono informacji na temat przepływu pacjentów; zaprezentowano jedynie dane dotyczące przyczyn wykluczenia z analizy skuteczności

**Wyniki****Analiza skuteczności**

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)	VE (95% CI)
---	----------------	--------------	-------------

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

<b>Ashkenazi 2006 (Ashkenazi 2006, Ambrose 2014, Block 2011) (D153-P514, NCT00192205)</b>				
sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane	PP	24/1050 (2,3%)	50/1035 (4,8%)	52,7% (21,6%; 72,2%); IS
	ITT	25/1101 (2,3%)	52/1086 (4,8%)	52,6% (22,2%; 71,8%); IS
sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	PP	29/1050 (2,8%)	60/1035 (5,8%)	52,4% (24,6%; 70,5%); IS
	ITT	30/1101 (2,7%)	63/1086 (5,8%)	53,0% (26,3%; 70,6%); IS
<b>Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego</b>		<b>TLAIV, n/N (%)</b>	<b>TIV, n/N (%)</b>	<b>VE (95% CI)</b>
wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie, AOM ogółem, wszystkie epizody		50/1048 (4,8%)	50/1034 (4,8%)	1,8% (-47,7%; 34,7%); NS
AOM związane z grypą		2/1050 (bd.)	6/1035 (bd.)	bd.
<b>Efektywność</b>		<b>TLAIV, n/N (%)</b>	<b>TIV, n/N (%)</b>	<b>VE (95% CI)</b>
Użycie antybiotyków lub innych leków stosowanych w terapii zakażeń dróg oddechowych		368/1048 (35,1%)	354/1034 (32,2%)	-2,6% (-16,3; 9,5%); NS
Niezaplanowane wizyty lekarskie (unscheduled healthcare provider visits) [dni]		878/72476 (1,2%)	949/71337 (1,3%)	8,9% (1,5%; 15,8%); IS
sezon 1	Nocna hospitalizacja	12/1048 (1,1%)	11/1034 (1,1%)	-7,6% (-134,6%; 50,3%); NS
Liczba dni opuszczonych w szkole, przedszkole czy opiece dziennej		1145/55892 (2,0%)	1357/55490 (2,4%)	16,2% (10,4%; 21,6%); IS
Świszczący oddech związany chorobami grypopodobnymi (influenza-like illness)		77/1048 (7,3%)	71/1034 (6,9%)	-7,0% (-42,2%; 19,4%); NS
<b>Efektywność w populacji dzieci w wieku ≥ 24 miesiące z potwierdzoną gripą (Ambrose 2014)</b>		<b>TLAIV, n/N (%)</b>	<b>TIV, n/N (%)</b>	<b>VE (95% CI)</b>
Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem		83%	76%	-
Użycie antybiotyku		17%	26%	-
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej		57%	83%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 3,0 vs 4,3
sezon 1	Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska (unscheduled healthcare provider visits)	26%	11%	-
AOM		9%	9%	-
Absentizm w opiece dziennej lub szkole (liczba dni opuszczonych na 1000 dzieci)		49	199	p < 0,01, 75% redukcja
<b>Analiza bezpieczeństwa</b>				
<b>Przypadki reakcji na szczepienie u &gt; 1% pacjentów w ciągu 11 dni od szczepienia</b>		<b>TLAIV, n/N (%)</b>	<b>TIV, n/N (%)</b>	
Jakiegokolwiek AE		863/bd. (87,2%)	791/bd. (83,7%)	



**Ashkenazi 2006 (Ashkenazi 2006, Ambrose 2014, Block 2011) (D153-P514, NCT00192205)**

po poda- niu 1. dawki	Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	729/bd. (68,3%)	579/bd. (55,1%)
	Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	231/bd. (23,5%)	208/bd. (21,4%)
	Gorączka $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$	49/bd. (5,1%)	62/bd. (6,5%)
	Kaszel	467/bd. (44,2%)	457/bd. (44,1%)
	Konieczność zastosowania leków przeciwgorączkowych	202/bd. (20,5%)	184/bd. (18,5%)
	Konieczność zastosowania leków zapobiegających gorączce	156/bd. (15,4%)	143/bd. (14,3%)
	Obniżenie apetytu	309/bd. (29,5%)	277/bd. (26,8%)
	Zmniejszenie aktywności	265/bd. (25,5%)	231/bd. (22,9%)
	Drażliwość	224/bd. (21,4%)	195/bd. (19,1%)
	Ból brzucha	136/bd. (21,1%)	131/bd. (18,5%)
	Wymioty	119/bd. (11,5%)	124/bd. (12,0%)
	Ból gardła	115/bd. (11,3%)	120/bd. (12,0%)
	Świszczący oddech	96/bd. (9,3%)	101/bd. (9,9%)
	Ból głowy	90/bd. (14,2%)	89/bd. (12,8%)
	Dreszcze	37/bd. (5,8%)	53/bd. (7,7%)
	Bóle mięśni	36/bd. (5,7%)	50/bd. (7,3%)
	Jakiegolwiek AE	694/bd. (76,2%)	648/bd. (73,6%)
po poda- niu 2. dawki	Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	536/bd. (52,1%)	449/bd. (44,4%)
	Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	191/bd. (19,8%)	172/bd. (18,5%)
	Gorączka $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$	53/bd. (5,6%)	47/bd. (5,1%)
	Kaszel	417/bd. (40,8%)	378/bd. (37,8%)
	Konieczność zastosowania leków przeciwgorączkowych	177/bd. (18,3%)	152/bd. (15,7%)
	Konieczność zastosowania leków zapobiegających gorączce	126/bd. (12,9%)	116/bd. (11,9%)
	Obniżenie apetytu	241/bd. (23,9%)	198/bd. (19,8%)
	Zmniejszenie aktywności	181/bd. (18,4%)	157/bd. (16,1%)
	Drażliwość	171/bd. (17,2%)	142/bd. (14,3%)
	Ból brzucha	86/bd. (13,6%)	88/bd. (12,7%)
	Wymioty	105/bd. (10,6%)	97/bd. (9,8%)
Ból gardła	128/bd. (13,0%)	100/bd. (10,2%)	
Świszczący oddech	77/bd. (7,8%)	71/bd. (7,2%)	
Ból głowy	75/bd. (11,9%)	74/bd. (10,6%)	

**Ashkenazi 2006 (Ashkenazi 2006, Ambrose 2014, Block 2011) (D153-P514, NCT00192205)**

Dreszcze	28/bd. (4,5%)	26/bd. (3,8%)
Bóle mięśni	33/bd. (5,3%)	37/bd. (5,4%)

**Przypadki reaktywności zaklasyfikowane jako AEs:**

- po podaniu 1 dawki: TLAIv vs TIV, 33,8% vs 29,6%,  $p = 0,0039$ , z uwagi na wyższą częstość występowania nieżytu nosa 8,7% vs 5,3%,  $p = 0,002$
- po podaniu drugiej z dawek, TLAIv vs TIV, 32,4% vs 28,6%,  $p = 0,059$ ; częstość występowania nieżytu nosa: 6,1% vs 3,8%,  $p = 0,021$  i zapalenia ucha środkowego: 3,7% vs 1,8%,  $p = 0,011$

**Ostre zapalenie ucha środkowego klasyfikowane jako AEs (Block 2011):**

- po podaniu 1 dawki: TLAIv vs TIV, 4,6% vs 4,2%,  $p = 0,677$
- po podaniu drugiej z dawek, TLAIv vs TIV, 6,8% vs 5,6%,  $p = 0,281$

**AEs prowadzące do przerwania leczenia:** TLAIv vs TIV,  $n = 0$  vs  $n = 1$ ; 4-letnie dziecko z grupy TIV zostało wykluczone z dalszego udziału w próbie po 26 dniach od podania pierwszej dawki szczepionki, po tym jak rozwinęło się u niego zakażenie krztuścem, w opinii badaczy niezwiązane z przyjętą szczepionką

	Przypadki świszczącego oddechu	TLAIv, n/N (%)	TIV, n/N (%)
po podaniu 1. dawki	0-41 dni; jakakolwiek metoda	138/1107 (12,5%)	143/1080 (13,2%)
	0-10 dni; dziennik	96/1107 (8,7%)	101/1080 (9,4%)
	11-41 dni; opisy przypadków	56/1107 (5,1%)	53/1080 (4,9%)
	11-41 dni; raportowane przez lekarza	45/1107 (4,1%)	36/1080 (3,3%)
po podaniu 2. dawki	0-41 dni; jakakolwiek metoda	147/1068 (13,8%)	129/1046 (12,3%)
	0-10 dni; dziennik	77/1068 (7,2%)	71/1046 (6,8%)
	11-41 dni; opisy przypadków	67/1068 (6,3%)	62/1046 (5,9%)
	11-41 dni; raportowane przez lekarza	54/1068 (5,1%)	53/1046 (5,1%)

**SAEs:**

Odnotowano 104 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych u  $n = 64$  (5,8%) pacjentów z grupy TLAIv oraz 76 przypadków u  $n = 51$  (4,7%) pacjentów z grupy TIV.

U  $n = 2$  pacjentów (0,2%) osób z grupy TLAIv i  $n = 4$  (0,4%) z grupy TIV odnotowano SAEs, które w ocenie badaczy były co najmniej prawdopodobnie związane z podaną szczepionką (różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie).

**Zgony:** nie odnotowano żadnego zgonu

**Uwagi**

- randomizacja w stosunku 1:1 do grup TLIV i TIV, z wykorzystaniem zautomatyzowanego telefonicznego systemu IVRS;
- w badaniu nie stosowano zaślepienia pacjentów, personelu medycznego

**17.9.4.2 Belshe 2007**Tabela 187. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Belshe 2007.**Belshe 2007 (Belshe 2007, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014a) (MI-CP11, NCT00128167)**

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją

**Belshe 2007 (Belshe 2007, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014a) (MI-CP11, NCT00128167)**

<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	249 ośrodków w 20 krajach	<b>Sponsor</b>	Wyeth Vaccines Research, MedImmune
<b>Okres obserwacji</b>	sezon grypowy 2004-2005		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	oszacowano, że aby z ponad 90% mocą statystyczną wykryć wyższość szczepionki TLAIV nad TIV do badania należy włączyć grupę 8500 dzieci, zakładając, że częstość przypadków grypy w grupie TIV wyniesie 3,0% i w grupie TLAIV 1,8% (względna skuteczność na poziomie 40%) oraz przyjmując, że dane wystarczające do opracowania wyników zostaną zebrane od 90% dzieci z populacji <i>per protocol</i> ; w protokole badania sprecyzowano, że względna skuteczność odnosi się do względnego zmniejszenia częstości przypadków grypy potwierdzonej hodowlą i została zdefiniowana jako $(1 - RR) \times 100$ ; gdzie RR jest to obserwowana częstość przypadków w grupie TLAIV podzielona przez obserwowaną częstość w grupie TIV.		
<b>Analiza statystyczna</b>	przedziały ufności zostały skonstruowane przy użyciu dokładnej metody dwumianowej dla wielu warstw, uwarunkowanej całkowitą liczbą przypadków, z korektą średniego prawdopodobieństwa. Metoda ta szacuje wspólne ryzyko względne dla wszystkich warstw i określa warunkowe maksimum dla szacowanego punktu wiarygodności z dokładnym przedziałem ufności, dostosowując go do czasu trwania obserwacji. W dalszej kolejności dane były stratyfikowane według wieku pacjentów w momencie podania pierwszej dawki (6-23, 24-35 i 36-59 miesięcy), wcześniejszego zaszczepienia przeciw grypie (tak/ nie), nawracającego świszczącego oddechu w wywiadzie (tak/ nie) i kraju zamieszkania. Jeśli dolna granica 95-procentowego przedziału ufności wynosiła >-30%, uznawano za spełnione kryterium <i>noninferiority</i> dla względnej skuteczności, a następnie wykonano ocenę statystycznie dla kryterium <i>superiority</i> dla skuteczności względnej. Kryterium to było spełnione, jeśli dolna granica 95-procentowego przedziału ufności wynosiła > 0%.		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo niepodobne do tych, zawartych w szczepionce</li> <li>przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>		

**Interwencja i komparatory**

**TLAIV** trójwartentna szczepionka żywa atenuowana FluMist (*MedImmune*) podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2004-2005:

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1),
- A/Wyoming/3/2003 (A/Fujian/411/2002 [H3N2]-like virus),
- B/Jilin/20/2003 (B/Shanghai/361/2002-likevirus)

dodatkowo pacjenci otrzymywali PBO: sól fizjologiczną w postaci wstrzyknięcia domięśniowego;

**TIV** trójwartentna szczepionka inaktywowana Fluzone (*Aventis Pasteur*) na terenie USA lub Vaxigrip (*Aventis Pasteur*) na terenie Europy i Biskiego Wschodu, podawane we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce określonej w ChPL (dzieci w wieku 5-35 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast 36-59 m.ż. 0,5 ml), zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2004-2005:

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1),
- A/Wyoming/3/2003 (A/Fujian/411/2002 [H3N2]-like virus),
- B/Jiangsu/10/2003 (B/Shanghai/361/2002-like virus),

dodatkowo pacjenci otrzymywali PBO: sól fizjologiczną w postaci aerozolu podawanego donosowo;

dzieci, które wcześniej nie były szczepione przeciwko grypie otrzymywały dwie dawki przypisanej szczepionki TLAIV lub TIV; pierwszą dawkę (dawka 1) podawano w dniu 0 badania, a drugą dawkę podawano 28-42 dni później; osoby, które były wcześniej szczepione przeciwko grypie otrzymywały jedną dawkę;

szczepionki były przechowywane w temperaturze 2-8°C.

**Belshe 2007 (Belshe 2007, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014a) (MI-CP11, NCT00128167)****Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 6 do 59 miesięcy</li> <li>dopuszczano dzieci z łagodną lub umiarkowaną astmą lub świszczącym oddechem w wywiadzie (np. &gt;42 dni przed włączeniem do badania)</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby z nadwrażliwością na jakikolwiek składnik TLAIV lub TIV w wywiadzie;</li> <li>osoby w stanie obniżonej odporności;</li> <li>osoby z zdiagnozowany medycznie lub leczonym świszczącym oddechem w ciągu 42 dni wcześniej;</li> <li>osoby z ciężką astmą w wywiadzie (według oceny badacza);</li> <li>osoby z temperaturą ciała wyższą niż 37,8 °C (100 °F) mierzoną w ustach lub ekwiwalentnie w ciągu 3 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>osoby stosujące aspirynę lub produkty zawierające w składzie salicylan w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	Wiek, średnia (SD) [msc]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wywiad medyczny, n (%)
TLAIV (N=4179) <sup>1</sup>	25,7 (bd.)	2142 (51,3%)	3351 (80,2%) <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czarna: 171 (4,1%)</li> <li>azjatycka: 309 (7,4%)</li> <li>Latynosi: 267 (6,4%)</li> <li>Inna: 81 (1,9%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>świszczący oddech: 899 (21,5%)</li> <li>nawracający świszczący oddech: 271 (6,5%)</li> <li>zdiagnozowana astma: 164 (3,9%)</li> </ul>
TIV (N=4173) <sup>1</sup>	25,6 (bd.)	2147 (51,4%)	3356 (80,4%) <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czarna: 156 (3,7%)</li> <li>azjatycka: 307 (7,4%)</li> <li>Latynosi: 272 (6,5%)</li> <li>Inna: 82 (2,0%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>świszczący oddech: 863 (20,7%)</li> <li>nawracający świszczący oddech: 239 (5,7%)</li> <li>zdiagnozowana astma: 169 (4,0%)</li> </ul>

1- populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa

2 – rasa biała bez uwzględnienia Latynosów

**Wyjściowe różnice między grupami** pacjenci z obu grup byli dobrze dopasowani pod względem charakterystyk demograficznych i klinicznych oraz okresu obserwacji

**Przeływ pacjentów** nie przedstawiono szczegółowo przepływu pacjentów; przedstawiono przyczyny wykluczenia pacjentów z analizy skuteczności

**Wyniki****Analiza skuteczności**

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)	VE (95% CI)	
PP	53/3916 (1,4%)	93/3936 (2,4%)	44,5% (22,4%; 60,6%); IS	
sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane	dzieci w wieku 24-35 mies.	17/bd. (1,3%)	24/bd. (1,8%)	32,6% (-25,8%; 64,5%); NS
	dzieci w wieku 36-59 mies.	13/bd. (1,7%)	37/bd. (4,7%)	65,6% (36,3%; 82,4%); IS
	dzieci w wieku 24-59 mies. <sup>1</sup>	bd.	bd.	52,5% (26,7%; 69,7%) <sup>2</sup> ; IS
sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	PP	153/3916 (3,9%)	338/3936 (8,6%)	54,9% (45,4%; 62,9%); IS
	dzieci w wieku 24-59 mies. <sup>1</sup>	bd.	bd.	54,4% (41,8%; 64,5%); IS

1- dane z publikacji Belshe 2008 (populacja PP);

2- dane dla populacji ITT w tej podgrupie były podobne: VE = 55,6% (95% CI: 32,0%; 71,5%)

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)	VE (95% CI)
---	----------------	--------------	-------------

**Belshe 2007 (Belshe 2007, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014a) (MI-CP11, NCT00128167)**

wszystkie szczepy dopasowane, AOM ogółem, pierwszy epizod	10/3916 (0,3%)	10/3936 (0,3%)	0,4% (-146%; 59,6%); NS
wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie, AOM ogółem, pierwszy epizod	26/3916 (0,7%)	54/3936 (1,4%)	50,6% (21,5%; 69,5%), p=0,004
wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie, AOM ogółem, wszystkie epizody	503/3900 (12,9%)	558/3919(14,2%)	10,3% (-2,0%; 21,2%); NS

W publikacji *Ambrose 2014a* podano informację na temat skuteczność porównania TLAIV vs PBO z badania *Belshe 2007*, uwzględniając podział na różne rodzaje grypy – umiarkowana/ciężka lub łagodna. Skuteczność szczepionki była dla nich nieco większa w przypadku pierwszej i wyniosła odpowiednio 52,2% (95% CI: 31,6%; 66,6%) i 45,0% (95% CI: 28,6%; 57,5%).

**Analiza bezpieczeństwa**

Przypadki reakcji na szczepienie ( <i>Belshe 2008</i> )	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)	
po podaniu 1. dawki; osoby otrzymujące jedną dawkę	katar/zatkany nos	359/663 (54,1%)	290/671 (43,2%)
	ból gardła	21/663 (3,2%)	35/671 (5,2%)
	kaszel	202/663 (30,5%)	215/671 (32,0%)
	wymioty	47/663 (7,1%)	43/671 (6,4%)
	ból głowy	16/663 (2,4%)	20/671 (3,0%)
	bóle mięśni	6/663 (0,9%)	13/671 (1,9%)
	dreszcze	14/663 (2,1%)	7/671 (1,0%)
	zmniejszenie aktywności (ospałość)	45/663 (6,8%)	33/671 (4,9%)
	drażliwość	96/663 (14,5%)	87/671 (13,0%)
	ból brzucha	30/663 (4,5%)	32/671 (4,8%)
	obniżenie apetytu	90/663 (13,6%)	87/671 (13,0%)
	gorączka > 37,8°C	68/663 (10,3%)	63/671 (9,4%)
	gorączka > 38,3°C	44/663 (6,6%)	42/671 (6,3%)
	gorączka > 38,9°C	23/663 (3,5%)	19/671 (2,8%)
	po podaniu 1. dawki; osoby otrzymujące dwie dawki	katar/zatkany nos	740/1507 (49,1%)
ból gardła		84/1507 (5,6%)	91/1494 (6,1%)
kaszel		393/1507 (26,1%)	444/1494 (29,7%)
wymioty		86/1507 (5,7%)	99/1494 (6,6%)
ból głowy		53/1507 (3,5%)	38/1494 (2,5%)
bóle mięśni		29/1507 (1,9%)	27/1494 (1,8%)
dreszcze		38/1507 (2,5%)	28/1494 (1,9%)
zmniejszenie aktywności (ospałość)		107/1507 (7,1%)	106/1494 (7,1%)
drażliwość		163/1507 (10,8%)	158/1494 (10,6%)
ból brzucha		83/1507 (5,5%)	94/1494 (6,3%)
obniżenie apetytu	188/1507 (12,5%)	178/1494 (11,9%)	

**Belshe 2007 (Belshe 2007, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014a) (MI-CP11, NCT00128167)**

	gorączka >37,8°C	214/1507 (14,2%)	184/1494 (12,3%)
	gorączka >38,3°C	112/1507 (7,4%)	109/1494 (7,3%)
	gorączka >38,9°C	54/1507 (3,6%)	61/1494 (4,1%)
	katar/zatkany nos	509/1413 (36,0%)	464/1423 (32,6%)
	ból gardła	70/1413 (5,0%)	64/1423 (4,5%)
	kaszel	352/1413 (24,9%)	349/1423 (24,5%)
	wymioty	80/1413 (5,7%)	85/1423 (6,0%)
	ból głowy	31/1413 (2,2%)	29/1423 (2,0%)
	bóle mięśni	11/1413 (0,8%)	16/1423 (1,1%)
po poda- niu 2. dawki	dreszcze	11/1413 (0,8%)	19/1423 (1,3%)
	zmniejszenie aktywności (ospałość)	42/1413 (3,0%)	54/1423 (3,8%)
	drażliwość	61/1413 (4,3%)	69/1423 (4,8%)
	ból brzucha	55/1413 (3,9%)	51/1423 (3,6%)
	obniżenie apetytu	88/1413 (6,2%)	105/1423 (7,4%)
	gorączka >37,8°C	137/1413 (9,7%)	141/1423 (9,9%)
	gorączka >38,3°C	67/1413 (4,7%)	83/1423 (5,8%)
	gorączka >38,9°C	36/1413 (2,5%)	39/1423 (2,7%)

**Ostre zapalenie ucha środkowego (Block 2011)**

- po podaniu pierwszej z dawek, TLAIV vs TIV, 14,8% vs 14,4%, p = 0,772
- po podaniu drugiej z dawek, TLAIV vs TIV, 7,1% vs 8,6%, p = 0,028, różnice istotne statystycznie

	Przypadki świszczącego oddechu	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)
	Ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej szczepione	19/933 (2,0%)	17/947 (1,8%)
	Ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczepione	74/3246 (2,3%)	48/3226 (1,5%)
	Dzieci <24 m.ż.; wcześniej szczepione	17/267 (6,4%)	3/269 (1,1%)
	Dzieci <24 m.ż.; wcześniej nieszczepione	155/1725 (9,0%)	34/1706 (2,0%)
	Dzieci ≥24 m.ż.; wcześniej szczepione	112/666 (16,8%)	14/678 (2,1%)
	Dzieci ≥24 m.ż.; wcześniej nieszczepione	119/1521 (7,8%)	14/1520 (0,9%)
po poda- niu 1. dawki	Dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej szczepione	98/110 (89,1%)	7/78 (9,0%)
	Dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczepione	112/173 (64,7%)	12/161 (7,5%)
	Dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej szczepione	19/835 (2,3%)	10/869 (1,2%)
	Dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczepione	162/3073 (5,3%)	36/3065 (1,2%)
	Ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczepione	273/3002 (9,1%)	67/3034 (2,2%)

**Belshe 2007 (Belshe 2007, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014a) (MI-CP11, NCT00128167)**

po poda- niu 2. dawki	Dzieci <24 m.ż.; wcześniej nieszczone	257/1578 (16,3%)	39/1595 (2,4%)
	Dzieci ≥24 m.ż.; wcześniej nieszczone	216/1424 (15,2%)	28/1439 (1,9%)
	Dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczone	148/210 (70,5%)	14/140 (10,0%)
	Dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie ogółem (6–59 m.ż.); wcześniej nieszczone	265/2854 (9,3%)	53/2894 (1,8%)
<b>Przypadki świszczącego oddechu do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki</b>		<b>TLAIV, n/N (%)</b>	<b>TIV, n/N (%)</b>
Dzieci 6-59 m.ż.		365/4179 (8,7%)	326/4173 (7,8%)
Dzieci 6-11 m.ż.		93/684 (13,6%)	71/683 (10,4%)
Dzieci 12-59 m.ż.		272/3495 (7,8%)	255/3490 (7,3%)
<b>Hospitalizacje do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki</b>		<b>TLAIV, n/N (%)</b>	<b>TIV, n/N (%)</b>
Dzieci 6-59 m.ż.		130/4179 (3,1%)	119/4173 (2,9%)
Dzieci 6-11 m.ż.		42/684 (6,1%)	18/683 (2,6%)
Dzieci 12-59 m.ż.		88/3495 (2,5%)	101/3490 (2,9%)
<b>Przyczyny hospitalizacji do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki</b>		<b>TLAIV, n/N (%)</b>	<b>TIV, n/N (%)</b>
Dzieci w wieku 6-11 m.ż.	oddechowe	22/684 (3,2%)	8/683 (1,2%)
	związane z układem pokarmowym	13/684 (1,9%)	0/683 (0,0%)
	hematologiczne/onkologiczne	2/684 (0,3%)	0/683 (0,0%)
	zakaźne	8/684 (1,2%)	3/683 (0,4%)
	związane z układem mięśniowo-szkieletowym/ urazy	2/684 (0,3%)	1/683 (0,1%)
	neurologiczne	1/684 (0,1%)	0/683 (0,0%)
	inne	1/684 (0,1%)	0/683 (0,0%)
	Dzieci w wieku 12- 59 m.ż.	oddechowe	44/3495 (1,3%)
związane z układem pokarmowym		20/3495 (0,6%)	30/3490 (0,9%)
hematologiczne/onkologiczne		3/3495 (0,1%)	1/3490 (0,0%)
zakaźne		14/3495 (0,4%)	5/3490 (0,1%)
związane z układem mięśniowo-szkieletowym/ urazy		6/3495 (0,2%)	7/3490 (0,2%)
neurologiczne		3/3495 (0,1%)	11/3490 (0,3%)
inne		5/3495 (0,1%)	10/3490 (0,3%)
oddechowe		66/4179 (1,6%)	54/4173 (1,3%)
związane z układem pokarmowym	33/4179 (0,8%)	38/4173 (0,9%)	

<b>Belshe 2007 (Belshe 2007, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014a) (MI-CP11, NCT00128167)</b>			
	hematologiczne/onkologiczne	5/4179 (0,1%)	1/4173 (0,0%)
	zakaźne	22/4179 (0,5%)	8/4173 (0,2%)
Dzieci w wieku 6-59 m.ż.	związane z układem mięśniowo-szkieletowym/urazy	8/4179 (0,2%)	8/4173 (0,2%)
	neurologiczne	4/4179 (0,1%)	11/4173 (0,3%)
	inne	6/4179 (0,1%)	10/4173 (0,2%)
	<b>SAEs</b>	<b>TLAIV, n/N (%)</b>	<b>TIV, n/N (%)</b>
	6-59 m.ż.	136/4179 (3,3%)	128/4173 (3,1%)
	6-11 m.ż.	44/684 (6,4%)	23/683 (3,4%)
	12-59 m.ż.	92/3495 (2,6%)	255/3490 (7,3%)
	SAEs związane ze szczepieniem <sup>1</sup>	2/bd. (0,2%)	4/bd. (0,4%)

1- dane przedstawiono w publikacji *Belshe 2008*; w grupie TLAIV (zapalenie oskrzelików u dwojga dzieci, zaostrzenie astmy, świszczący oddech, ostre zapalenie żołądka i jelit oraz reaktywne choroby dróg oddechowych) i pięć przypadków w grupie IV (zapalenie płuc, świszczący oddech, drgawki gorączkowe, drgawki gorączkowe i zapalenie płuc, i wirusowe zapalenie żołądka i jelit)

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

**Nowe rozpoznania chorób przewlekłych:** nieczęste w obu grupach, ogólnie częstość występowania wyniosła 1,7% w grupie TLAIV 1,3% w grupie TIV.

#### Uwagi

- randomizacja w stosunku 1:1 do grup TLIV i TIV, z wykorzystaniem generowanych centralnie list randomizacyjnych, z czynnikami: wiek w momencie otrzymania pierwszej dawki leku, status wcześniejszego szczepienia przeciwko grypie (tak/nie), obecność lub brak nawracającego świszczącego oddechu w wywiadzie ( $\geq 3$  epizodów świszczącego oddechu wymagających konsultacji medycznej lub hospitalizacji, raportowane przez rodziców lub wykazane w dokumentacji medycznej), miejsca zamieszkania;
- w badaniu stosowano podwójne zaślepienie; pacjenci z obu grup otrzymywali PBO, sól fizjologiczną podawaną we wstrzyknięciu domięśniowym lub donosowo odpowiednio w grupie TLAIV i TIV; zaślepienie dotyczyło pacjentów, ich rodziców lub opiekunów, personelu klinicznego (badaczy, pielęgniarek i koordynatorów) oraz personelu oceniającego wyniki kliniczne, biostatystyków oraz osoby przetwarzające dane zatrudnione przez sponsora badania

### 17.9.4.3 Hoft 2011

Tabela 188. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Hoft 2011*.

<b>Hoft 2011 (NCT00231907)</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją		
<b>Zaślepienie</b>	bez zaślepienia		
<b>Skala Jadad</b>	2 (R1; B0; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	2 ośrodki w 1 kraju (USA)	<b>Sponsor</b>	Vaccine and Treatment Evaluation Unit oraz grant z National Institutes of Health



**Hoft 2011 (NCT00231907)**

<b>Okres obserwacji</b>	sezon grypowy 2005-2006 i 2006-2007, obserwacja do 7 miesięcy w ocenie bezpieczeństwa
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	nie przeprowadzono formalnego oszacowania próby
<b>Analiza statystyczna</b>	W ocenie immunogenności użyto analizy ANOVA, natomiast testy dla sparowanych danych (np. Wilcoxon) zostały użyte do oceny zmian przed i po szczepieniu; ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w sposób opisowy (liczba pacjentów z określonym zdarzeniem)
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w niniejszej analizie)</li> <li>zakres wydalania wirusa grypy (<i>virus shedding</i>) (punkt końcowy nieuwzględniony w niniejszej analizie)</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>

**Interwencja i komparatory**

- **TLAIV:** szczepionka FluMist zawierająca antygeny wirusowe zalecane na sezon 2005-2006 oraz 2006-2007
- **TIV:** szczepionka Fluzone zawierająca antygeny wirusowe zalecane na sezon 2005-2006 oraz 2006-2007
- Zalecanymi antygenami w sezonie 2005-2006 były:
  - A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
  - A/California/7/2004 (H3N2)
  - B/Shanghai/361/2002
- Zalecanymi antygenami w sezonie 2006-2007 były:
  - A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
  - A/Wisconsin/67/2005 oraz A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)
  - B/Malaysia/2506/2004 oraz B/Ohio/1/2005
- Antygeny H1 użyte w szczepionkach TLAIV oraz TIV obejmowały warianty wirusa A/New Caledonia/20/99 i różniły się 4 początkowymi aminokwasami
- Szczepionki podawano w odstępie 1 miesiąca

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek od 6 do 35 miesięcy</li> <li>• dobry stan zdrowia, ustalony na podstawie wywiadu z rodzicami i badania lekarskiego</li> <li>• minimalna masa ciała 8 kg</li> <li>• dostępność telefoniczna rodziców/opiekunów do 6 miesięcy po szczepieniu 2 dawką w celu monitorowania bezpieczeństwa</li> <li>• możliwość wyrażenia zgody przez opiekunów/rodziców na warunki protokołu badania</li> <li>• wyrażenie pisemnej zgody przez rodziców/opiekunów na procedury stosowane w badaniu</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcje alergiczne względem szczepionki TLAIV lub TIV, lub ich składników, w tym na jaja kurze lub ich produkty</li> <li>• nadwrażliwość na gentamycynę w wywiadzie</li> <li>• udowodniona lub podejrzewana choroba z upośledzeniem odporności, lub immunosupresja (częściowa lub całkowita) wynikające ze stosowania terapii immunosupresyjnych</li> <li>• kontakt z osobą o poważnie upośledzonej odporności (np. osoba po przeszczepie szpiku kostnego) w ciągu 7 dni od zaszczepienia</li> <li>• przewlekłe choroby, np. układu sercowo-naczyniowego lub płucnego, choroby metaboliczne (w tym cukrzyca), upośledzenie czynności nerek lub hemoglobinopatie</li> <li>• zespół Guillain-Barré</li> <li>• astma lub nadreaktywność oskrzeli</li> </ul>

**Hoft 2011 (NCT00231907)**

- gorączka > 99,6° F (> 37,6° C) lub obecne choroby układu oddechowego w ciągu 72 godzin przed włączeniem do badania
- stosowanie aspiryny lub produktów zawierających kwas acetylosalicylowy w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania, lub przewidywanie konieczności użycia takich leków w trakcie badania
- stosowanie jakiegokolwiek leku podawanego donosowo w ciągu 2 tygodni przed planowaną administracją szczepienia
- wcześniejsze szczepienie przeciwko grypie
- szczepienie jakąkolwiek szczepionką zawierającą żywe wirusy w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania, lub planowanie takiego szczepienia na krócej niż 2 tygodnie przed otrzymaniem ostatniej dawki szczepionki w ramach badania
- szczepienie jakąkolwiek szczepionką inaktywowaną w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania
- stany kliniczne lub inne schorzenia mogące w opinii badacza utrudniać interpretację uzyskanych wyników

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Latynosi, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)
Łącznie (N = 56)	18,9 (bd.)	28 (50,0%)	43 (76,8%)	8 (14,3%)	18 (32,1%)	4 (7,1%)

**Wyjściowe różnice między grupami** nie oszacowano różnic pomiędzy grupami

Przeptyw pacjentów	Randomizacja	Ukończenie badania	Przedwczesne zakończenie badania	Włączeni do analizy bezpieczeństwa
Ogółem	56	52 (92,9%)	4 (7,1%)	55 (98,2%)

**Wyniki****Analiza skuteczności**

bd.

**Analiza bezpieczeństwa**

	Przypadki reakcji na szczepienie	TLAIV/TLAIV, n/N (%*)	TIV/TIV, n/N (%*)
1. dawka	wzrost temperatury mierzonej pod pachą <sup>^</sup>	3/13 (23,1%)	1/14 (7,1%)
	nieżyt nosa ( <i>rhinorrhea</i> )	9/13 (69,2%)	10/14 (71,4%)
	ból w miejscu iniekcji	0/13 (0,0%)	1/14 (7,1%)
2. dawka	wzrost temperatury mierzonej pod pachą <sup>^</sup>	3/13 (23,1%)	0/14 (0,0%)
	nieżyt nosa ( <i>rhinorrhea</i> )	9/13 (69,2%)	7/14 (50,0%)
	ból w miejscu iniekcji	0/13 (0,0%)	4/14 (28,6%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup> zdefiniowano jako wzrost temperatury > 37,6 stopni Celsjusza (> 99,6 Farenheita)

**Uwagi**

- w publikacji nie zaprezentowano szczegółowych informacji dotyczących procedury randomizacji i jej utajnienia;
- w badaniu nie stosowano zaślepienia pacjentów, personelu medycznego;

**Hoft 2011 (NCT00231907)**

- pacjentów randomizowano do 4 grup szczepienia w zależności od rodzaju pierwszej i drugiej dawki: TIV/TIV, TLAIV/TLAIV, TIV/TLAIV oraz TLAIV/TIV – w niniejszej analizie wykorzystano wyniki dla grup otrzymujących obie dawki tej samej szczepionki (TLAIV/TLAIV oraz TIV/TIV)
- w niniejszej analizie wykorzystano informacje o bezpieczeństwie, przedstawione w badaniu

**17.9.4.4 Ilyushina 2015**Tabela 189. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Ilyushina 2015*.

<b>Ilyushina 2015 (NCT01246999)</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją
<b>Zaślepienie</b>	bez zaślepienia
<b>Skala Jadad</b>	2 (R1; B0; W1)
<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	2 ośrodki w 1 kraju (USA)
<b>Sponsor</b>	<i>Division of Intramural Research of the NIAID, National Institutes of Health; American Recovery and Reinvestment Act funding; Bill &amp; Melinda Gates Foundation</i>
<b>Okres obserwacji</b>	sezon grypowy 2010-2011 i 2011-2012
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	nie przeprowadzono formalnego oszacowania próby
<b>Analiza statystyczna</b>	wydalenie wirusa grypy ( <i>virus shedding</i> ) oceniano za pomocą regresji Poisson'a analizy skuteczności prowadzono wśród 11 dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV oraz 15 dzieci, które otrzymały jedną dawkę TLAIV i jedną dawkę TIV, natomiast analizę bezpieczeństwa wśród wszystkich dzieci, dla których były dostępne dane. W ramach niniejszego raportu zostały jednak uwzględnione dane dla analizy bezpieczeństwa dla grupy otrzymujących po jednej lub dwie dawki TLAIV lub TIV.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie)</li> <li>• zakres wydalania wirusa grypy (<i>virus shedding</i>) (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Interwencja i komparatory</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TLAIV:</b> FluMist podawana donosowo w dawce 0,2 ml (0,1 ml do każdego z nozdrzy) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2010-2011 i 2011-2012 przez FDA: <ul style="list-style-type: none"> <li>– A/California/07/09 (H1N1),</li> <li>– A/Perth/16/09 (H3N2),</li> <li>– B/Brisbane/60/08</li> </ul> </li> <li>• drugą dawkę szczepionki podawano po 28 dniach</li> <li>• <b>TIV:</b> podawana we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce zależnej od wieku: dzieci w wieku 24-36 m.ż. otrzymywały 0,25 ml, natomiast w wieku od 37 m.ż. do 9 lat 0,5 ml) zgodna z zalecaną w sezonie grypowym 2010-2011 i 2011-2012 przez FDA: <ul style="list-style-type: none"> <li>– A/California/07/09 (H1N1),</li> <li>– A/Perth/16/09 (H3N2),</li> </ul> </li> </ul>	

**Ilyushina 2015 (NCT01246999)**

- B/Brisbane/60/08
- drugą dawkę szczepionki podawano po 28 dniach

Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek od 2 do 9 lat<sup>1</sup></li> <li>• dobry stan kliniczny oceniany poprzez: czynności życiowe (częstość akcji serca &lt;140 uderzeń na minutę, ciśnienie tętnicze: skurczowe <math>\geq 90</math> mm Hg i <math>\leq 140</math> mm Hg; rozkurczowe <math>\leq 90</math> mm Hg; temperatura w jamie ustnej &lt;100,0; lub ukierunkowane badanie fizykalne, jeśli na podstawie wywiadu medycznego; stabilny stan zdrowia definiuje się jako: brak niedawnego wzrostu ilości stosowanych leków na receptę; dawki lub częstości podawania leków w ciągu ostatnich 3 miesięcy; wartości parametrów dla danej jednostki chorobowej mieszczące się w granicach normy ciągu ostatnich 6 miesięcy<sup>1</sup></li> <li>• brak potwierdzonej laboratoryjnie infekcji nowym wirusem H1N1 w wywiadzie</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na jaja lub jakiegokolwiek inny składnik TLAIV lub TIV1,</li> <li>• osoby ze świszczącym oddechem w wywiadzie<sup>1</sup></li> <li>• osoby z czynną chorobą nowotworową<sup>1</sup></li> <li>• osoby z zaburzeniami odporności wynikającymi z choroby podstawowej<sup>1</sup></li> <li>• osoby z ostrym lub przewlekłym stanem chorobowym, który w opinii badacza spowodowałby, że szczepienia byłyby niebezpieczne lub utrudniał ocenę odpowiedzi (w tym przewlekłe stany uznawane za czynniki ryzyka powikłań grypy lub przeciwwskazania do szczepienia LAIV, w tym przewlekłe choroby serca [z wyjątkiem nadciśnienia] lub choroby płuc [w tym astma], cukrzyca lub upośledzenie czynności nerek<sup>1</sup></li> <li>• osoby z ostrym stanem chorobowym lub temperaturę w jamie ustnej wyższą niż 37,9 ° C (37,7 ° C) w ciągu 3 dni przed rejestracją lub szczepieniem; osoby z ostrym stanem chorobowym chorobą, które leczono objawowo, kwalifikują się do badania tak długo, jak leczenie to jest zakończone, a objawy ustąpiły &gt; 3 dni przed włączeniem<sup>1</sup></li> <li>• osoby z dowolnym stanem, który w ocenie badacza stwarza niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta lub powoduje, że nie jest on w stanie spełnić wymagań protokołu<sup>1</sup></li> <li>• osoby stosujące leczenie immunosupresyjne lub leki cytotoksyczne lub chemioterapię przeciwnowotworową lub radioterapię<sup>1</sup></li> <li>• osoby długoterminowo (&gt; 2 tygodnie) stosujące doustne lub pozajelitowe steroidy lub sterydy wziewne w dużej dawce (&gt; 800 mg / dzień dipropionianu beklometazonu lub jego równoważnika) w ciągu poprzednich 6 miesięcy (dozwolone są sterydy donosowe i miejscowe)<sup>1</sup></li> <li>• osoby otrzymujące immunoglobulinę lub inny produkt krwiopochodny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania<sup>1</sup></li> <li>• osoby, które otrzymały szczepionkę inaktywowaną w ciągu 2 tygodni lub żywą szczepionkę w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub u których planowane jest podanie kolejnej szczepionki w ciągu najbliższych 28 dni (lub 56 dni dla nieotrzymujących szczepionek)<sup>1</sup></li> <li>• osoby aktualnie biorące udział lub planujące udział w badaniu eksperymentalnym środkiem (oceniającym szczepionkę, lek, produkt biologiczny, urządzenie krwiopochodne) lub otrzymały eksperymentalny środek w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem do badania lub planują otrzymać inny eksperymentalny czynnik podczas trwania badania, lub zamierzające oddać krew podczas trwania badania<sup>1</sup>,</li> <li>• osoby z zakażeniem wirusem HIV, zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C w wywiadzie<sup>1</sup>,</li> <li>• osoby z zespołem Guillain-Barré w ciągu 6 tygodni po otrzymaniu szczepionki przeciw grypie w wywiadzie<sup>1</sup>,</li> <li>• potwierdzona laboratoryjnie infekcja nowym wirusem H1N1 w wywiadzie<sup>1</sup></li> </ul>

1- na podstawie informacji zamieszczonych na portalu [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD), zakres [mśc]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wywiad medyczny, n (%)
TLAIV i TIV (N = 34)	bd., 2 lata 3 mśc- 9 lat 8 mśc <sup>1</sup>	17 (50,0%*)	30 (88,2%*)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czarna: 3 (8,8%*)</li> <li>• inna: 1 (2,9%*)</li> </ul>	bd.

**Ilyushina 2015 (NCT01246999)**

1-- jak podali autorzy publikacji średni wiek dzieci, które początkowo otrzymywały TLAIV wynosił 69 miesięcy, a w grupie TIV 64 miesięcy

**Wyjściowe różnice między grupami** nie oszacowano różnic pomiędzy grupami

Przeptyw pacjentów	Randomizacja	Ukończenie badania	Przedwczesne zakończenie badania	Włączeni do analizy bezpieczeństwa
TLAIV	34	31 (91%)	3 (9%)	TLAIV1d: 13; TLAIV2d: 11
TIV				TIV1d: 18; TIV2d: 3

**Wyniki****Analiza skuteczności**

bd.

**Analiza bezpieczeństwa**

	Przypadki reakcji na szczepienie	TLAIV, n/N (%)	TIV, n/N (%)
1. dawka	gorączka	0/13 (bd.)	2/18 (bd.)
	infekcje górnych dróg oddechowych	5/13 (bd.)	0/18 (bd.)
	infekcje dolnych dróg oddechowych	0/13 (bd.)	0/18 (bd.)
	reakcje miejscowe	5/13 (bd.)	12/18 (bd.)
2. dawka	gorączka	0/11 (bd.)	0/3 (bd.)
	infekcje górnych dróg oddechowych	0/11 (bd.)	0/3 (bd.)
	infekcje dolnych dróg oddechowych	0/11 (bd.)	0/3 (bd.)
	reakcje miejscowe	1/11 (bd.)	1/3 (bd.)

**Uwagi**

- w publikacji nie zaprezentowano szczegółowych informacji dotyczących procedury randomizacji i jej utajnienia;
- w badaniu nie stosowano zaślepienia pacjentów, personelu medycznego;
- analizy skuteczności prowadzono wśród 11 dzieci, które otrzymały dwie dawki TLAIV oraz 15 dzieci, które otrzymały jedną dawkę TLAIV i jedną dawkę TIV, natomiast analizę bezpieczeństwa wśród wszystkich dzieci, dla których były dostępne dane. W ramach niniejszego raportu zostały jednak uwzględnione dane dla analizy bezpieczeństwa dla grupy otrzymujących po jednej lub dwie dawki TLAIV lub TIV.

## 17.9.5 TLAIV vs PBO – badania z randomizacją

### 17.9.5.1 Belshe 1998

Tabela 190. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Belshe 1998*.

Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją
<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie
<b>Skala Jadad</b>	4 (R2; B2; W0)
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe
<b>Okres obserwacji</b>	2 sezony grypowe
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	nie przeprowadzono
<b>Analiza statystyczna</b>	<p>Ocena skuteczności: różnica punktowa wyliczana z równania <math>100 \times (1 - \text{ryzyko względne}) = 100 \times (1 - P_v/P_p)</math>, gdzie <math>P_v</math> i <math>P_p</math> oznaczały odsetki osób z grup TLAIV i PBO; 95% przedziały ufności wyznaczano za pomocą metody Koopma; stosowano równanie logistyczne uogólnione z wymienną macierzą kowariancji, aby wykluczyć możliwość wpływu efektu w obrębie rodzin na wyniki, ponieważ w wielu przypadkach do badania włączono więcej niż jednego członka rodziny; raportowano dwustronne wartości <math>p</math>.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa: raportowano wartość <math>p</math> z dopasowaniem na poprawkę Bonferroniego w celu uwzględnienia porównań wielokrotnych prowadzonych dla dni 1-10; przedziały ufności wyznaczane za pomocą regresji Poisson'a z przesunięciem uwzględniającym okres obserwacji; procentowa zmiana częstości wyliczana z równania <math>100 \times (1 - \text{częstość epizodów})</math></p>
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego</li> <li>immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie)</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
<p>TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (<i>Aviron</i>) zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. sezon: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/Texas/36/91-like (H1N1)</li> <li>A/Wuhan/359/95-like (H3N2)</li> <li>B/HongKong/330/2001</li> </ul> </li> </ul> <p>każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała <math>10^{6,7}</math> jednostek danego szczepu wirusa; szczepionka podawano donosowo 1 lub 2 dawki (kohorty badania); 2 dawka była podawana około 60 dni po 1 (<math>\pm 14</math> dni)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2. sezon: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/Shenzhen/227/95 (H1N1)</li> <li>A/Wuhan/359/95-like (H3N2)</li> </ul> </li> </ul>	

**Belshe 1998 (Belshe 1998, Belshe 2000, Belshe 2000a, Block 2009, Block 2011, Piedra 2002, Ambrose 2014a) AV006**

- B/Harbin/7/94

każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10<sup>7,0</sup> jednostek danego szczepu wirusa; w 2. sezonie podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub PBO, zgodnie z wyjściowym przypisaniem do grup

**PBO:** płyn omocznioowy jajka, zawierający sacharozę, fosforany i glutaminian, który był pod względem wyglądu i zapachu nierozróżnialny ze szczepionką

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 15-71 miesięcy</li> <li>• dobry stan zdrowia</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła choroba, która jest wskazaniem do zastosowania szczepionki inaktywowanej</li> <li>• alergia na jajka</li> </ul>				
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)	
1. sezon	TLAIV (N = 1070)	43,0 (16,6)	499 (47%)	906 (85%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rasa czarna: 93 (9%)</li> <li>• inna rasa: 23 (2%)<sup>1</sup></li> </ul>	bd.
	PBO (N = 532)	41,5 (16,5)	260 (49%)	449 (84%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rasa czarna: 52 (10%)</li> <li>• inna rasa: 10 (2%)<sup>1</sup></li> </ul>	bd.
2. sezon	TLAIV (N = 917)	54,8 (16,7)	425 (46%)	787 (86%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rasa czarna: 75 (8%)</li> <li>• inna rasa: 19 (2%)<sup>2</sup></li> </ul>	bd.
	PBO (N = 441)	53,2 (16,5)	216 (49%)	377 (85%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rasa czarna: 43 (10%)</li> <li>• inna rasa: 8 (2%)<sup>2</sup></li> </ul>	bd.

**Wyjściowe różnice między grupami** nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wieku, płci, rasie, podleganiu opiece dziennej oraz proporcji dzieci i dorosłych zamieszkujących we wspólnym gospodarstwie domowym

1 – odpowiednio dla grup TLAIV i PBO liczby i odsetki dzieci rasy hiszpańskiej oraz azjatyckiej wyniosły: 38 (4%) i 10 (1%) oraz 17 (3%) i 4 (1%)  
2 – odpowiednio dla grup TLAIV i PBO liczby i odsetki dzieci rasy hiszpańskiej oraz azjatyckiej wyniosły: 29 (3%) i 7 (0,7%) oraz 12 (3%) i 1 (0,2%)

**Przeptyw pacjentów** nie odnaleziono informacji na temat przeptywu pacjentów

**Wyniki****Analiza skuteczności**

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)	
sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane	ITT <sup>1</sup>	14 <sup>3</sup> /1070 (bd.)	94/532 (bd.)	93% (87%; 96%) <sup>3</sup> ; IS
	24-71 mies., 2 dawki szczepienia, PP <sup>2</sup>	bd./713 (bd.)	bd./335 (bd.)	93% (87%; 96%); IS
sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	ITT <sup>1</sup>	14 <sup>3</sup> /1070 (bd.)	94/532 (bd.)	93% (87%; 96%) <sup>3</sup> ; IS
sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane	ITT <sup>4</sup>	bd.	bd.	100% (63,1%; 100%); IS
	ITT <sup>5</sup>	15/917 (bd.)	56/441 (bd.)	87% (78%; 93%); IS
sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	26-85 mies., 2 dawki w 1 sezonie <sup>6</sup>	bd.	bd.	86,7% (76,5%; 92,5%); IS
	26-85 mies., 1 dawka w 1 sezonie <sup>6</sup>	bd.	bd.	100% (54,9%; 100,0%); IS

**Belshe 1998 (Belshe 1998, Belshe 2000, Belshe 2000a, Block 2009, Block 2011, Piedra 2002, Ambrose 2014a) AV006**

- 1 – skuteczność szczepionki między pacjentami w kohorcie z jedną dawką szczepienia w 1 sezonie, a z kohortą z dwiema dawkami była porównywalna, odpowiednio 89% (95% CI: 65%; 96%) vs 94% (95% CI: 88%; 97%);  
 2 – w publikacji *Block 2009* odnaleziono dane dla tych badań, które prezentowały wyniki dla pierwszego sezonu w populacji dzieci w wieku  $\geq 24$  miesiące, którzy otrzymali 2 dawki szczepienia;  
 3 – dane z publikacji *Belshe 2000*, liczba ta jest o jednego chorego mniejsza niż w publikacji *Belshe 1998* – wykazano, że przypadek grypy nie był odpowiednio potwierdzony;  
 4 – dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2020*);  
 5 – dane z publikacji *Belshe 2000*;  
 6 – dane z publikacji *Block 2009*.

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
ogółem	sezon 1, wszystkie epizody <sup>1</sup>	265/854 (31,0%)	160/417 (38,4%)	20,0% (0,6%; 35,6%); IS
	sezon 2, wszystkie epizody	143/747 (19,1%)	<b>84/362 (23,2%)</b>	18,3% (-8,6%; 38,6%)

1 – na podstawie liczebności przyjęto, że analiza została przeprowadzona w populacji PP

W publikacji *Ambrose 2014a* podano informację na temat skuteczność porównania TLAIV vs PBO z badania *Belshe 1998*, uwzględniając podział na różne rodzaje grypy – umiarkowana/ciężka lub łagodna. Skuteczność szczepionki była dla nich porównywalna i wyniosła odpowiednio 95,4% (95% CI: 88,5%; 98,1%) i 91,4% (95% CI: 77,9%; 96,7%) w sezonie 1 i 88,5% (95% CI: 77,4%; 94,9%) i 84,2% (95% CI: 56,7%; 94,3%) w sezonie 2.

<b>Analiza bezpieczeństwa</b>			
	<b>AEs</b>	<b>TLAIV, n/N (%)</b>	<b>PBO, n/N (%)</b>
1. sezon, po poda- niu 1 dawki	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	bd./1070 (58%)	bd./532 (47%)
	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs <sup>1</sup>	bd./1070 (27,0%)	bd./532 (18,0%)
	Gorączka <sup>2</sup>	bd./1070 (15%)	bd./532 (11%)
	Gorączka <sup>2</sup> uznana za łagodne AEs <sup>1</sup>	bd./1070 (6,5%)	bd./532 (1,6%)
	Gorączka > 38,3°C w 2 dniu	20/1070 (1,9%)	4/532 (0,8%)
	Zmniejszona aktywność (apatia)	bd./1070 (16%)	bd./532 (12%)
	Ból brzucha	19/1070 (bd.)	1/532 (bd.)
	Zapalenie ucha środkowego <sup>3</sup>	bd./1070 (1,87%)	bd./532 (1,13%)
	Zapalenie ucha środkowego <sup>4</sup>	bd./bd. (1,9%)	bd./bd. (0,9%)
		SAEs	4/1070 (bd.)
1. sezon, po poda- niu 2 dawki	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs <sup>1</sup>	bd./1070 (23,0%)	bd./532 (21%)
	Gorączka <sup>2</sup> uznana za łagodne AEs <sup>1</sup>	bd./1070 (1,1%)	bd./532 (0,8%)
	Zapalenie ucha środkowego <sup>3</sup>	bd./1070 (3,16%)	bd./532 (2,39%)
	Zapalenie ucha środkowego <sup>4</sup>	bd./bd. (3,2%)	bd./bd. (1,9%)
2 sezon	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa uznane za łagodne AEs <sup>1</sup>	bd./917 (19,0%)	bd./917 (14,0%)
	Gorączka <sup>2</sup> uznana za łagodne AEs <sup>1</sup>	bd./917 (2,0%)	bd./917 (1,8%)
	Zapalenie ucha środkowego <sup>3</sup>	bd./917 (1,53%)	bd./917 (1,36%)



**Belshe 1998 (Belshe 1998, Belshe 2000, Belshe 2000a, Block 2009, Block 2011, Piedra 2002, Ambrose 2014a) AV006**
Zapalenie ucha środkowego<sup>4</sup>

bd./bd. (1,3%)

bd. (0,4%)

1 – dane przedstawiono w publikacji *Belshe 2000*;

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

3 – dane przedstawiono w publikacji *Belshe 2000a*;4 – dane przedstawiono w publikacji *Block 2011*.

Ocena objawów występujących u pacjentów pomiędzy 0 a 10 dniem po podaniu szczepionki <sup>1</sup>	TLAIV vs PBO, OR (95% CI)		
	pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki	pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki	drugi sezon
Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	1,61 (1,30; 1,99); IS	1,29 (1,02; 1,65); IS	1,01 (0,8; 1,28)
Ból gardła	1,24 (0,85; 1,8)	0,79 (0,48; 1,28)	1,17 (0,78; 1,75)
Kaszel	0,95 (0,76; 1,21)	1,12 (0,87; 1,44)	0,92 (0,7; 1,19)
Wymioty	1,78 (1,05; 3,01); IS	1,52 (0,9; 2,56)	1,23 (0,7; 2,16)
Ból mięśni	2,0 (1,10; 3,65); IS	1,55 (0,66; 3,67)	0,75 (0,39; 1,42)
Ból głowy	1,17 (0,77; 1,78)	0,82 (0,48; 1,4)	1,26 (0,82; 1,95)
Dreszcze	1,14 (0,65; 2,01)	1,1 (0,55; 2,19)	1,18 (0,61; 2,29)
Zmniejszenie aktywności (apatia)	1,33 (0,98; 1,81)	1,04 (0,72; 1,48)	0,9 (0,63; 1,28)
Drażliwość	1,1 (0,86; 1,41)	0,9 (0,66; 1,23)	0,92 (0,67; 1,27)
Gorączka <sup>2</sup>	1,52 (1,11; 2,07); IS	1,06 (0,72; 1,55)	1,23 (0,84; 1,81)
Gorączka <sup>3</sup>	1,24 (0,8; 1,92)	0,84 (0,5; 1,41)	1,73 (0,96; 3,13)
Jakiegokolwiek objawy <sup>4</sup>	1,56 (1,24; 1,97); IS	1,40 (1,09; 1,8); IS	1,03 (0,81; 1,3)

1 – dane przedstawiono w publikacji *Piedra 2002*;

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

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

4 – jakiegokolwiek objaw/oznaka lub gorączka<sup>2</sup>

Zużycie leków <sup>1</sup>	pierwszy sezon, po podaniu 1. dawki		pierwszy sezon, po podaniu 2. dawki		drugi sezon	
	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)
Antybiotyki	50/1070 (4,7%)	18/532 (3,4%)	58/854 (6,8%)	26/418 (6,2%)	46/917 (5,0%)	22/441 (5,0%)
Leki przeciwgorączkowe <sup>2</sup>	251/1070 (23,5%)	88/532 (16,5%)	109/854 (12,8%)	63/418 (15,1%)	134/917 (14,6%)	64/441 (14,5%)
Leki przeciwhistaminowe <sup>3</sup>	215/1070 (20,1%)	101/532 (19,0%)	174/854 (20,4%)	88/418 (21,1%)	164/917 (17,9%)	71/441 (16,1%)

1 – dane przedstawiono w publikacji *Piedra 2002*;2 – w publikacji *Belshe 2000a* przedstawiono inne odsetki pacjentów wymagających zastosowania leków przeciwgorączkowych, odpowiednio 22,0% vs 15,0% w grupie TLAIV vs PBO;

3 – leki przeciwhistaminowe/ leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa/ środki przeciwkaszlowe.

**Uwagi**

*Belshe 1998 (Belshe 1998, Belshe 2000, Belshe 2000a, Block 2009, Block 2011, Piedra 2002, Ambrose 2014a) AV006*

- randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) w stosunku 2:1, z uwzględnieniem sekwencji randomizacji w przygotowywaniu i etykietowaniu materiałów oraz by każde dziecko otrzymało kolejne dostępne miejsce w danym ośrodku badawczym (każde dziecko było randomizowane indywidualnie)
- podwójne zaślepienie utrzymywane poprzez podawanie placebo nie rozróżnialnego od szczepionki pod względem wyglądu i zapachu; informacji o zaślepieniu osób oceniających
- pacjenci z grupy dwóch dawek byli szczepieni najpierw między 21 sierpnia 1996 r. a 23 października 1996 r., a następnie między 15 października 1996 a, a 11 stycznia 1997 r., a dzieci otrzymujące jedną dawkę szczepienia między 30 września 1996 r., a 5 grudnia 1996 r.; w drugim sezonie dzieci otrzymywały bez re-randomizacji pojedynczą dawkę szczepienia lub PBOe, zgodnie z pierwotnym przydziałem do grup

### 17.9.5.2 Bergen 2004

Tabela 191. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Bergen 2004*.

Bergen 2004	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją
Zaślepienie	podwójne zaślepienie
Skala Jadad	3(R1; B2; W0)
	Klasyfikacja AOTMiT IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (31)
	Sponsor <i>MedImmune Vaccines</i> (dostarczył szczepionki)
Okres obserwacji	1 sezon grypowy (2000/2001)
Oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby
Analiza statystyczna	<p>dane analizowano na podstawie danych dotyczących szczepienia wprowadzanych przez pielęgniarki uczestniczące w badaniu, z których tworzono bazę danych, którą co tydzień łączono z bazą danych, w której gromadzono dane dotyczące zużycia zasobów medycznych (tj. hospitalizacji, wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych lub oddziałach klinicznych) w ciągu 42 dni po podaniu dawki szczepionki</p> <p>ryzyko względne i jego dwustronny 90-procentowy przedział ufności zostały obliczone zgodnie z metodą pośredniego dokładnego rozkładu dwumianowego, dostosowanego do czasu obserwacji;</p> <p>porównania prowadzono dla każdego ze sposobów pozyskania danych o zużyciu zasobów oddzielnie oraz łącznie oraz dla każdej z czterech wyróżnionych grup wiekowych (1-8 lat, 9-17 lat, 12-17 .ż., 18-35 m.ż.) oraz dla wszystkich grup łącznie; nie stosowano dopasowania ze względu na porównania wykonywane wielokrotnie</p> <p>istotność statystyczną w grupie TLAIIV wykazywano, gdy dolna granica 90% CI przekraczała 1</p>
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rodzaj diagnozy przypisanej pacjentom (punkt końcowy nieuwzględniony w analizach)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
TLAIIV trójwartenna szczepionka żywa atenuowana ( <i>MedImmune Vaccines</i> ) zawierająca szczepy:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A/Beijing/262/95 (H1N1)</li> <li>• A/Sydney/05/97 (H3N2)</li> </ul>	

**Bergen 2004**

- B/Yamanashi/166/98

każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10<sup>7</sup> jednostek danego szczepu wirusa; u dzieci w wieku < 9 lat podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie 28-42 dni

**PBO:** w postaci płynu omoczninowego, zawierającego bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy

Populacja					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 1-17 lat</li> <li>• dobry stan zdrowia</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie trójwartentną szczepionką przeciw grypie (szczepu przewidziane na sezon 2000/2001)</li> <li>• otrzymanie żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu 1 mies. przed włączeniem lub szczepionki inaktywowanej w ciągu 2 tyg. przed włączeniem</li> <li>• alergia na jajka lub astma w wywiadzie</li> <li>• gorączka (&gt; 37,8°C mierzone doustnie) lub choroba układu oddechowego w ciągu 72 godz. przed włączeniem</li> <li>• niedobór odporności lub przyjmowanie leków immunosupresyjnych</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)
TLAIV (N = 6473)	bd. <sup>1</sup>	3172 (49%)*	bd. (55%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rasa czarna: bd.<sup>2</sup></li> <li>• inna rasa: bd.<sup>3</sup></li> </ul>	bd.
PBOe (N = 3216)	bd. <sup>1</sup>	1608 (50%)*		<ul style="list-style-type: none"> <li>• rasa czarna: bd.<sup>2</sup></li> <li>• inna rasa: bd.<sup>3</sup></li> </ul>	bd.

**Wyjściowe różnice między grupami** nie oszacowano różnic pomiędzy grupami

1 w grupie TLAIV w wieku 1-8 lat było 3769 dzieci, a w grupie PBOe 1868;

2 Afro-amerykanie stanowili 6% włączonych dzieci, z kolei rasa azjatycka i rasa hiszpańska występowała z częstością odpowiedni 10% i 20%;

3 liczba i odsetek dzieci rasy azjatyckiej w grupie TLAIV i PBOe wyniósł odpowiednio 1 (1%) i 0 (0%).

**Przeptyw pacjentów** nie przedstawiono informacji o przeptywie pacjentów

Wyniki			
<u>Analiza skuteczności</u>			
bd.			
<u>Analiza bezpieczeństwa</u>			
	AEs	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)
Dzieci w wieku 18-35 m.ż.	infekcje górnych dróg oddechowych, dawka 1 i 2 <sup>1</sup>	153/728 (bd.)	60/369 (bd.)
	astma, dawka 1 <sup>1</sup>	10/728 (bd.)	0/369 (bd.)
	astma, dawka 1 <sup>2</sup>	9/728 (bd.)	0/369 (bd.)
	astma, dawka 1 i 2 <sup>1</sup>	16/728 (bd.)	2/369 (bd.)
	astma, dawka 1 i 2 <sup>2</sup>	15/728 (bd.)	2/369 (bd.)
	ból mięśniowo-kostny, dawka 1 <sup>2</sup>	7/728 (bd.)	0/369 (bd.)
	ból mięśniowo-kostny, dawka 1 i 2 <sup>2</sup>	7/728 (bd.)	0/369 (bd.)
	infekcje górnych dróg oddechowych, dawka 1 <sup>3</sup>	9/3769 (bd.)	0/1869 (bd.)

<i>Bergen 2004</i>			
	zapalenie ucha środkowego z wysiękiem, dawka 2 <sup>2</sup>	49/3242 (bd.)	15/1600 (bd.)
	łagodne zmiany nowotworowe, dawka 1 <sup>2</sup>	14/3769 (bd.)	2/1869 (bd.)
Dzieci w wieku 1-8 lat	zabieg chirurgiczny planowany, dawka 2 <sup>2</sup>	27/3242 (bd.)	6/1600 (bd.)
	moczenie mimowolne, dawka 1 i 2 <sup>2</sup>	10/3769 (bd.)	1/1869 (bd.)
	moczenie mimowolne, dawka 2 <sup>2</sup>	7/3242 (bd.)	0/1600 (bd.)
	opóźnienie mowy, dawka 1 <sup>2</sup>	7/3769 (bd.)	0/1869 (bd.)
	zapalenie ucha zewnętrznego, dawka 1 <sup>2</sup>	6/3769 (bd.)	0/1869 (bd.)
	infekcje górnych dróg oddechowych, dawka 13	11/6473 (bd.)	0/3216 (bd.)
	Ból brzucha, dawka 13	14/6473 (bd.)	1/3216 (bd.)
	Ból brzucha, dawka 1 i 23 (wynik dla populacji 9-17 lat)	7/2704 (bd.)	0/1347 (bd.)
Dzieci w wieku 1-17 lat	Stan zapalny gruczołów wydzielniczych, dawka 12 (wynik dla populacji 9-17 lat)	8/2704 (bd.)	0/1347 (bd.)
	moczenie mimowolne, dawka 1 i 22	15/6473 (bd.)	2/3216 (bd.)
	opóźnienie mowy, dawka 12	8/6473 (bd.)	0/3216 (bd.)
	Zakażenie dróg moczowo-płciowych, dawka 12 (wynik dla populacji 9-17 lat)	15/2704 (bd.)	1/1347 (bd.)
	Łojotokowe zapalenie skóry, dawka 1 i 22	6/6473 (bd.)	0/3216 (bd.)
	Brodawki, dawka 1 i 22	57/6473 (bd.)	17/3216 (bd.)

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

2 AEs analizowane na podstawie danych zebranych w klinikach;

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

#### Uwagi

- randomizacja w stosunku 2:1; nie przedstawiono dodatkowych szczegółów odnośnie randomizacji
- podwójne zaślepienie; w szczepionce i placebo znajdował się płyn omocznioowy, zawierającego bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających
- rekrutacja rozpoczęła się w 2 października 2000 r. i zakończyła z 22 grudnia 2000 r.

### 17.9.5.3 Bracco 2009

Tabela 192. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Bracco 2009*.

<i>Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504</i>	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją
Zaślepienie	podwójne zaślepienie

**Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504**

<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	35 (Południowa Afryka, Brazylia, Argentyna)	<b>Sponsor</b>	Wyeth Vaccines Research and MedImmune
<b>Okres obserwacji</b>	2 sezony grypowe (2001 i 2002 r.)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	nie przeprowadzono formalnego oszacowania próby		
<b>Analiza statystyczna</b>	ocena skuteczności i immunogenności w grupie placebo prowadzona łącznie dla grup PBOe i PBOs, a ocena bezpieczeństwa oddzielnie ocena efektywności prowadzona za pomocą modelu Andersen-Gill dla wielokrotnych zdarzeń cyklicznych; z przypisanym leczeniem jako jedynym czynnikiem, pod warunkiem że w grupie PBO raportowano $\geq 5\%$ przypadków analiza bezpieczeństwa prowadzona za pomocą dwustronnego dokładnego testu Fishera zgodnie z aktualnie przyjmowaną interwencją		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce</li> </ul> <b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>) spowodowanej przez podtypy antygenowo niepodobne do tych, zawartych w szczepionce</li> <li>przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego</li> <li>immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie)</li> <li>przypadki infekcji dolnych dróg oddechowych</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>		

**Interwencja i komparatory**

TLAIV trójwartentna szczepionka żywa atenuowana (*MedImmune* i *Wyeth*) zawierająca szczepcy:

**1 sezon:**

szczepionka *Wyeth Vaccines*

każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała  $10^{7\pm 0,5}$  jednostek danego szczepu wirusa podawano donosowo 1 lub 2 dawki (dwie wyodrębnione grupy badania)

**2 sezon:**

szczepionka *Wyeth Vaccines*

dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała  $10^{7\pm 0,5}$  jednostek danego szczepu wirusa podawano donosowo 1 dawkę, zgodnie z pierwszą dawką otrzymaną podczas pierwszego sezonu

**PBO:** w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (PBOs) lub postaci pomocniczych składników szczepionki (bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy, arginina, hydrolizowana kwasem żelatyna świńska i płyn omoczninowy) (PBOe)

Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 6 do &lt; 36 miesięcy</li> <li>dobry stan zdrowia</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<p>W 1 roku badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poważna (<i>serious</i>) choroba przewlekła, immunosupresja lub obecność członka rodziny o obniżonej odporności</li> <li>otrzymanie jakiegokolwiek (w tym w fazie badań) szczepionki przeciw grypie przed włączeniem</li> <li>alergia na jakikolwiek składnik TLAIV lub placebo</li> <li>jakikolwiek stan medyczny, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na otrzymane wyniki</li> </ul>

**Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504**

W 2 roku badania:

- udział w 1 roku badania i otrzymanie co najmniej 1 dawki szczepionki lub placebo
- kompletna ocena skuteczności i bezpieczeństwa w ciągu 1 okresu obserwacji

Charakterystyka populacji <sup>^</sup>	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)
TLAIV1d	bd.	540 (50,6%)	615 (58,6%)	• rasa czarna: 231 (21,6%) • inna rasa <sup>1</sup> : 216 (20,3%)	bd.
TLAIV2d	bd.	552 (51,9%)	624 (58,6%)	• rasa czarna: 215 (20,2%) • inna rasa <sup>1</sup> : 219 (20,6%)	bd.
PBOs	bd.	274 (52,1%)	296 (56,3%)	• rasa czarna: 129 (24,5%) • inna rasa <sup>1</sup> : 99 (18,8%)	bd.
PBOe	bd.	277 (51,0%)	315 (58,0%)	• rasa czarna: 117 (21,5%) • inna rasa <sup>1</sup> : 110 (20,3%)	bd.

2- odpowiednio dla grup TLAIV1d, TLAIV2d, PBOs oraz PBOe liczby i odsetki dzieci rasy hiszpańskiej oraz azjatyckiej wyniosły: 4 (0,4%), 2 (0,2%), 1 (0,2%) i 0 (0%) oraz 1 (0,1%), 4 (0,4%), 1 (0,2%) i 1 (0,2%)

**Wyjściowe różnice między grupami**

nie oszacowano różnic pomiędzy grupami

Przeptyw pacjentów	Randomizacja	Ukończenie badania	Przedwczesne zakończenie badania	Włączeni do analizy PP	
1 sezon	TLAIV1d	1067	1033 (96,8%)	34 (3,2%)	935 (87,6%)
	TLAIV2d	1064	1023 (96,1%)	41 (3,9%)	944 (88,7%)
	PBOs	526	515 (97,9%)	11 (2,1%)	474 (90,1%)
	PBOe	543	517 (95,2%)	26 (4,8%)	468 (86,2%)
2 sezon	TLAIV1d	735	721 (98,5%)	11 (1,5%)	684 (93,4%)
	TLAIV2d	732	730 (99,3%)	5 (0,7%)	338 (46,0%)
	PBOs	370	367 (99,2%)	3 (0,8%)	342 (92,4%)
	PBOe	365	358 (98,1%)	7 (1,9%)	0 (0%)

**Wyniki****Analiza skuteczności**

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane	PP <sup>1</sup>	bd.	73,5% (63,6%; 81,0%); IS
	24-35 mies., 2 dawki szczepienia <sup>2</sup>	bd./344	81,8% (66,8%; 90,8%); IS
sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	PP <sup>1</sup>	bd.	72,0% (61,9%; 79,8%); IS
sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane	2 dawki w 1 sezonie	bd.	73,6% (33,3%; 91,2%); IS
	24-48 mies., 2 dawki w 1 sezonie <sup>3</sup>	bd.	55,4% (-23,6%; 85,9%); IS
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	65,2% (31,2%; 82,8%); IS

**Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504**

	24-48 mies., 1 dawka w 1 sezonie <sup>3</sup>	bd.	bd.	64,1% (13,1%; 85,7%); IS
sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	46,6% (14,9%; 67,2%); IS
	1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	46,4% (21,1%; 63,5%); IS

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

2- w publikacji *Block 2009* odnaleziono dane dla tych badań, które prezentowały wyniki dla pierwszego sezonu w populacji dzieci w wieku  $\geq 24$  miesiące, którzy otrzymali 2 dawki szczepienia;

3- dane z publikacji *Block 2009*.

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)	
ogółem	sezon 1, pierwszy epizod	bd.	bd.	20,9% (1,7%; 36,4%); IS	
	sezon 1, wszystkie epizody	bd.	bd.	20,9% (1,7%; 36,4%); NS	
	sezon 2, pierwszy epizod	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	3,3% (-38,2%; 32,5%); NS
		1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	26,7% (-1,6%; 46,8%); NS
	sezon 2, wszystkie epizody	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	-0,1% (-41,9%; 29,4%); NS
		1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	31% (5,4%; 49,7%); IS
	przebiegających z gorączką	sezon 1, pierwszy epizod	bd.	bd.	31,5% (8,0%; 49,2%); NS
		sezon 1, wszystkie epizody	bd.	bd.	34,5% (12,7%; 50,9%); IS
sezon 2, pierwszy epizod		2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	22,3% (-25,1%; 52,2%); NS
		1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	33,5% (-1,2%; 56,0%); NS
sezon 2, wszystkie epizody		2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	9,6% (-44%; 43,3%); NS
		1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	33,5% (1,2%; 55,3%); IS
związanych z grypą		sezon 1, pierwszy epizod	bd.	bd.	73,2% (50,9%; 86,3%); IS
		sezon 1, wszystkie epizody	bd.	bd.	73,5% (52,4%; 85,3%); IS
	sezon 2, pierwszy epizod	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	59,5% (-147,2; 96,1%); NS
		1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	90,0% (10,4%; 99,8%); IS
	sezon 2, wszystkie epizody	2 dawki w 1 sezonie	bd.	bd.	59,8 (-106,7; 92,2%); NS
		1 dawka w 1 sezonie	bd.	bd.	90,1% (15,0%; 98,8%); IS

**Analiza bezpieczeństwa**

Przypadki reakcji na szczepienie		TLAIV, n/N <sup>1</sup> (%)	PBOs, n/N <sup>1</sup> (%)	PBOe, n/N <sup>1</sup> (%)
1 sezon, po	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	bd./2127 (71,1%)	bd./527 (68,9%)	bd./546 (68,1%)
	Kaszel	bd./2127 (50,3%)	bd./527 (58,3%)	bd./546 (53,8%)

**Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504**

podaniu 1. dawki	Drażliwość	bd./2127 (28,0%)	bd./527 (28,5%)	bd./546 (26,7%)
	Obniżenie apetytu	bd./2127 (27,6%)	bd./527 (25,4%)	bd./546 (28,6%)
	Użycie leków przeciwgorączkowych	bd./2127 (19,9%)	bd./527 (21,6%)	bd./546 (20,7%)
	Zmniejszona aktywność (apatia)	bd./2127 (18,3%)	bd./527 (17,1%)	bd./546 (18,7%)
	Gorączka	bd./2127 (17,2%)	bd./527 (16,1%)	bd./546 (17,0%)
	Wymioty	bd./2127 (17,0%)	bd./527 (13,9%)	bd./546 (18,1%)
	1 sezon, po poda- niu 2. dawki	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	bd./964 (64,2%)	bd./1447 (61,8%)
Kaszel		bd./964 (49,3%)	bd./1447 (50,1%)	bd./484 (49,4%)
Drażliwość		bd./964 (22,3%)	bd./1447 (20,5%)	bd./484 (20,5%)
Obniżenie apetytu		bd./964 (25,1%)	bd./1447 (21,3%)	bd./484 (20,7%)
Użycie leków przeciwgorączkowych		bd./964 (18,3%)	bd./1447 (15,8%)	bd./484 (16,3%)
Zmniejszona aktywność (apatia)		bd./964 (13,0%)	bd./1447 (12,9%)	bd./484 (13,0%)
Gorączka		bd./964 (19,6%)	bd./1447 (16,7%)	bd./484 (15,7%)
2 sezon	Wymioty	bd./964 (14,6%)	bd./1447 (14,7%)	bd./484 (13,2%)
	Wyciek z nosa lub przekrwienie błony śluzowej nosa	bd./1461 (54,6%)	bd./741 (55,5%)	nd.
	Kaszel	bd./1461 (41,6%)	bd./741 (42,8%)	nd.
	Drażliwość	bd./1461 (17,6%)	bd./741 (18,5%)	nd.
	Obniżenie apetytu	bd./1461 (18,5%)	bd./741 (18,4%)	nd.
	Użycie leków przeciwgorączkowych	bd./1461 (13,2%)	bd./741 (14,0%)	nd.
	Zmniejszona aktywność (apatia)	bd./1461 (11,5%)	bd./741 (12,8%)	nd.
Gorączka	bd./1461 (12,4%)	bd./741 (13,2%)	nd.	
Wymioty	bd./1461 (9,5%)	bd./741 (9,0%)	nd.	

1- liczebności grup TLAIW i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*

Jakiegokolwiek AEs	TLAIW, n/N <sup>1</sup> (%)	PBOs, n/N <sup>1</sup> (%)	PBOe, n/N <sup>1</sup> (%)
1 sezon, po podaniu 1. dawki	bd./2127 (27,2%)	bd./527 (28,2%)	bd./546 (29,1%)
1 sezon, po podaniu 2. dawki	bd./964 (27,5%)	bd./1447 (26,7%)	bd./484 (29,0%)
2 sezon	bd./1461 (23,8%)	bd./741 (23,8%)	nd.

1 - liczebności grup TLAIW i PBO zaczerpnięto z Tabeli 9 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*

AEs występujące u ≥ 1% pacjentów	TLAIW, n/N <sup>1</sup> (%)	PBOs, n/N <sup>1</sup> (%)	PBOe, n/N <sup>1</sup> (%)	
1 sezon, po podaniu 1. dawki	Gorączka	bd./2127 (8,9%)	bd./527 (6,6%)	bd./546 (9,7%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	bd./2127 (6,3%)	bd./527 (7,0%)	bd./546 (6,4%)	
Katar	bd./2127 (5,4%)	bd./527 (5,3%)	bd./546 (4,9%)	



**Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504**

	Kaszel	bd./2127 (3,4%)	bd./527 (4,2%)	bd./546 (3,3%)
	Zapalenie ucha środkowego	bd./2127 (1,4%) <sup>5</sup>	bd./527 (1,3%)	bd./546 (1,6%) <sup>5</sup>
	Cielesny dyskomfort	bd./2127 (1,4%)	bd./527 (2,1%)	bd./546 (1,1%)
	Zapalenie oskrzeli	bd./2127 (1,2%)	bd./527 (1,7%)	bd./546 (1,6%)
	Skurcz oskrzeli	bd./2127 (1,0%)	bd./527 (0,8%)	bd./546 (1,3%)
	Zapalenie gardła	bd./2127 (1,2%)	bd./527 (1,9%)	bd./546 (0,9%)
	Nieżyt żołądka i jelit	bd./2127 (0,3%)	bd./527 (0,4%)	bd./546 (1,3%)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	bd./964 (7,0%)	bd./1447 (6,1%)	bd./484 (8,5%)
	Gorączka	bd./964 (6,6%)	bd./1447 (6,8%)	bd./484 (7,0%)
	Katar	bd./964 (5,2%)	bd./1447 (5,0%)	bd./484 (5,4%)
	Kaszel	bd./964 (3,2%)	bd./1447 (3,7%)	bd./484 (4,3%)
	Zapalenie oskrzeli	bd./964 (2,3%)	bd./1447 (2,2%)	bd./484 (2,5%)
1 sezon, po podaniu 2. dawki	Zapalenie ucha środkowego	bd./964 (1,8%) <sup>5</sup>	bd./1447 (1,8%)	bd./484 (3,3%) <sup>5</sup>
	Zapalenie gardła	bd./964 (1,7%)	bd./1447 (1,3%)	bd./484 (1,2%)
	Cielesny dyskomfort	bd./964 (1,6%)	bd./1447 (1,0%)	bd./484 (0,6%)
	Biegunka	bd./964 (1,0%)	bd./1447 (1,2%)	bd./484 (1,2%)
	Nieżyt żołądka i jelit	bd./964 (1,0%)	bd./1447 (1,1%)	bd./484 (0,6%)
	Wymioty	bd./964 (0,6%)	bd./1447 (1,3%)	bd./484 (0,6%)
	Gorączka	bd./1461 (5,7%)	bd./741 (5,3%)	nd.
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	bd./1461 (5,0%)	bd./741 (4,7%)	nd.
	Katar	bd./1461 (3,8%)	bd./741 (4,0%)	nd.
	Kaszel	bd./1461 (2,8%)	bd./741 (2,4%)	nd.
2 sezon	Zapalenie gardła	bd./1461 (1,4%)	bd./741 (1,6%)	nd.
	Zapalenie oskrzeli	bd./1461 (1,2%)	bd./741 (0,5%)	nd.
	Zapalenie ucha środkowego	bd./1461 (1,1%) <sup>5</sup>	bd./741 (1,9%) <sup>5</sup>	nd.
	Nieżyt żołądka i jelit	bd./1461 (1,0%)	bd./741 (0,6%)	nd.
	Skurcz oskrzeli	bd./1461 (0,7%)	bd./741 (1,2%)	nd.

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

SAEs	TLAIV, n/N <sup>1</sup> (%)	PBOs, n/N <sup>1</sup> (%)	PBOe, n/N <sup>1</sup> (%)
1 sezon, dane dla TLAIV1d <sup>1</sup>	bd./1064 (5,0%)	bd./526 (4,1%)	bd./546 (3,5%)
1 sezon, dane dla TLAIV2d <sup>1</sup>	bd./1067 (3,8%)	bd./526 (4,1%)	bd./484 (3,3%)
2 sezon <sup>2</sup>	bd./1461 (1,6%)	bd./741 (2,4%)	nd.

1 liczebności grup TLAIV i PBO zaczerpnięto z diagramu przepływu pacjentów w przedstawionego na schemacie 2 z załącznika do publikacji *Bracco 2009*;

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

**Bracco 2009 (Bracco 2009, Block 2009) D153-P504**

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

**Uwagi**

- randomizacja w stosunku 2:2:1:1 według wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej
- pacjenci oraz personel medyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek byli zaślepieni przez cały czas trwania badania

**17.9.5.4 Breiman 2009**Tabela 193. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Breiman 2009*.

<b>Breiman 2009</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją
<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)
<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe (18 ośrodków w Bangladeszu, Chile, Kolumbii, Malesji, Peru, Filipinach, Tajlandii)
<b>Sponsor</b>	Wyeth Vaccines Research
<b>Okres obserwacji</b>	1 sezon grypowy (styczeń-maj 2002 r.)
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	zaplanowano wielkość próby na około 2400 dzieci – przyjmując, 85% dzieci ukończy badanie oszacowano, że włączenie do poszczególnych grup $\geq 680$ pacjentów zapewni $\geq 90\%$ moc statystyczną do wykazania że jednoczesne podanie TLAIW i OPV jest nie mniej skuteczne w porównaniu do oddzielnego podania tych szczepionek, zakładając odsetek odpowiedzi na poziomie 48-68% dla trzech szczepów szczepionki przeciw grypie i $\geq 75\%$ dla OPV
<b>Analiza statystyczna</b>	założenia hipotezy <i>noninferiority</i> były spełnione, jeśli dolne granice 90% CI dla różnicy były $>-10\%$
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunogenność (punkt końcowy nie uwzględniony w analizie)</li> </ul> <b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>

**Interwencja i komparatory**

TLAIW trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (*MedImmune* i *Wyeth*) zawierająca szczepy:

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
- A/Panama/2007/99 (H3N2)
- B/Victoria/504/2000

każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała  $10^{7\pm 0,5}$  jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie  $35 \pm 7$  dni (pierwszą dawkę dzieci otrzymały między styczniem a lutym 2002 r.)

**PBO:** w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (wyglądem i sposobem podawania identyczne ze szczepionką)

W obu grupach pacjenci otrzymywali dodatkowo doustną szczepionkę OPV.

Breiman 2009						
Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 6 do &lt; 36 miesięcy</li> <li>otrzymanie 3 dawek OPV w ciągu 1 roku życia</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>poważna choroba przewlekła</li> <li>stosowanie innego leku w fazie badań w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania lub podejrzenie, że jeden z nich może być stosowany podczas przebiegu badania</li> <li>obecność członka rodziny o obniżonej odporności</li> <li>stosowanie jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie przed włączeniem</li> <li>alergia na jajka w wywiadzie</li> <li>otrzymanie produktu zawierającego aspirynę w ciągu 2 tyg. przed szczepieniem lub podejrzenie, że może być on zastosowany podczas przebiegu badania</li> <li>jakikolwiek stan pacjenta, który mógłby zaburzyć interpretację wyników</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)	
TLAIV <sup>1</sup> (N = 716)	<ul style="list-style-type: none"> <li>6-&lt;12 mies.: 88 (12,3%*)</li> <li>12-&lt;18 mies.: 156 (21,8%*)</li> <li>18-&lt;24 mies.: 155 (21,6%*)</li> <li>24-&lt;30 mies.: 182 (25,4%*)</li> <li>30-&lt;36 mies.: 135 (18,9%*)</li> </ul>	349 (48,7%)	bd.	bd.	bd.	
PBO <sup>1</sup> (N = 726)	<ul style="list-style-type: none"> <li>6-&lt;12 mies.: 87 (12,0%*)</li> <li>12-&lt;18 mies.: 186 (25,6%*)</li> <li>18-&lt;24 mies.: 153 (21,1%*)</li> <li>24-&lt;30 mies.: 174 (24,0%*)</li> <li>30-&lt;36 mies.: 126 (17,4%*)</li> </ul>	381 (52,5%)	bd.	bd.	bd.	
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie odnotowano istotnych różnic w wieku w momencie podania pierwszej dawki, płci, pochodzeniu etnicznym					
*obliczono na podstawie dostępnych danych						
1- charakterystyka populacji oceny immunogenności						
<b>Przeptyw pacjentów</b>	nie odnaleziono informacji na temat przeptywu pacjentów					

## Wyniki

## Analiza skuteczności

bd.

## Analiza bezpieczeństwa

	Przypadki reakcji na szczepienie	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)
po podaniu 1. dawki	Jakiegokolwiek AE <sup>1</sup>	672/bd. (82,4%)	675/bd. (82,2%)
	Gorączka ≥ 37,5 °C <sup>2</sup>	181/bd. (22,7%)	178/bd. (22,3%)
	Gorączka ≥ 38,6 °C <sup>2</sup>	56/bd. (7,1%)	52/bd. (6,5%)
	Gorączka ≥ 40,0 °C <sup>2</sup>	0/bd. (0,0%)	4/bd. (0,5%)
	Kaszel	374/bd. (45,7%)	402/bd. (48,7%)
	Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	573/bd. (70,0%)	517/bd. (62,7%)
	Drażliwość	228/bd. (27,9%)	233/bd. (28,2%)

<b>Breiman 2009</b>			
	Wymioty	140/bd. (17,1%)	157/bd. (19,0%)
	Ból brzucha	116/bd. (14,2%)	109/bd. (13,2%)
	Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	174/bd. (21,3%)	178/bd. (21,6%)
	Zmniejszona aktywność (apatia)	120/bd. (14,7%)	143/bd. (17,3%)
	Obniżenie apetytu	246/bd. (30,1%)	254/bd. (30,8%)
	Jakiegolwiek AE <sup>1</sup>	571/bd. (76,7%)	564/bd. (73,7%)
	Gorączka $\geq 37,5$ °C <sup>2</sup>	143/bd. (19,6%)	155/bd. (20,6%)
	Gorączka $\geq 38,6$ °C <sup>2</sup>	55/bd. (7,6%)	40/bd. (5,3%)
	Gorączka $\geq 40,0$ °C <sup>2</sup>	1/bd. (0,1%)	4/bd. (0,5%)
	Kaszel	319/bd. (42,4%)	333/bd. (43,3%)
po poda- niu 2. dawki	Katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	452/bd. (60,0%)	444/bd. (57,7%)
	Drażliwość	137/bd. (18,2%)	154/bd. (20,1%)
	Wymioty	101/bd. (13,4%)	99/bd. (12,9%)
	Ból brzucha	82/bd. (10,9%)	79/bd. (10,3%)
	Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	125/bd. (16,6%)	144/bd. (18,7%)
	Zmniejszona aktywność (apatia)	88/bd. (11,7%)	49/bd. (11,6%)
	Obniżenie apetytu	182/bd. (24,2%)	168/bd. (21,9%)

1- nie obejmuje konieczności podania leków przeciwgorączkowych;

2- temperatura mierzona w pachwinie.

**SAEs:** TLAIV vs PBO, 1,8% vs 2,5%; 14 przypadków uznano za przynajmniej możliwie związane z leczeniem (n = 5 vs n = 9)

**Inne AEs:**

AEs po podaniu pierwszej z dawek szczepionki TLAIV vs PBO, 38,3% vs 36,0%;

zapalenie spojówek jako AEs związane z leczeniem TLAIV vs PBO, 0,1% vs 0,1%.

#### Uwagi

- randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego
- podwójne zaślepienie; placebo wyglądem i sposobem podawania identyczne ze szczepionką; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających

### 17.9.5.5 Forrest 2008

Tabela 194. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Forrest 2008.

<b>Forrest 2008 (Forrest 2008) (NCT00192374; D153-P513)</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją

**Forrest 2008 (Forrest 2008) (NCT00192374; D153-P513)**

<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie		
<b>Skala Jadad</b>	2 (R1; B1; W0)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe	<b>Sponsor</b>	Wyeth Research
<b>Okres obserwacji</b>	1 sezon grypowy (data odcięcia danych 30 listopada 2002 r.)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	nie przeprowadzono formalnego oszacowania próby		
<b>Analiza statystyczna</b>	95% CI obliczono na podstawie danych z modelu Fisher oraz asymptotyczną normalność estymatorów o maksymalnej wiarygodności; poprawność dopasowania modeli porównywano z współczynnikiem prawdopodobieństwa testu $\chi^2$ ; spójność parametrów ekspozycji i krzywych oceniano za pomocą testów typu Wald-F		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (<i>culture-confirmed influenza</i>)</li> <li>immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie)</li> </ul>		

**Interwencja i komparatory**

**TLAIV** trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (*MedImmune*) zawierająca szczepy:

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
- A/H3N2/Moscow/10/99 (H3N2)
- B/Sichuan/379/99

każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała  $10^{7\pm 0,5}$ ,  $10^{6\pm 0,5}$  lub  $10^{5\pm 0,5}$  (3 dawki) jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie  $35 \pm 7$  dni

**PBO:** w postaci roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 6 do &lt; 36 miesięcy</li> <li>dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad, badanie lekarskie i ocenę kliniczną</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>poważna choroba przewlekła, w tym postępująca choroba neurologiczna, zespół Downa, inne zaburzenia cyto-genetyczne</li> <li>rozpoznana lub podejrzewana choroba układu odpornościowego lub leczenie immunosupresyjne, w tym ogólnoustrojowe kortykosteroidy</li> <li>immunosupresja lub obecność członka rodziny z obniżoną odpornością</li> <li>otrzymanie produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem</li> <li>otrzymanie jakiegokolwiek (w tym w fazie badań) szczepionki przeciw grypie przed włączeniem</li> <li>udokumentowana alergia na jajka lub białko jajka lub jakiegokolwiek inne składniki TLAIV lub PBO</li> <li>potwierdzona klinicznie choroba dróg oddechowych ze świszczącym oddechem w ciągu 2 tyg. przed włączeniem</li> <li>otrzymanie aspiryny lub produktu zawierającego aspirynę w ciągu 2 tyg. przed włączeniem</li> <li>otrzymanie szczepionki zawierającej żywe wirusy w ciągu</li> <li>1 mies. po szczepieniu wykonanym w badaniu</li> <li>jakikolwiek stan medyczny, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na interpretację wyników</li> </ul>					

<b>Charakterystyka populacji<sup>A</sup></b>	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)
TLAIV w różnych dawkach <sup>1</sup>	21 (zakres: 6,0-35,9)	bd.	bd.	bd.	bd.
PBOs <sup>1</sup>					

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

**Forrest 2008 (Forrest 2008) (NCT00192374; D153-P513)**

1 - łącznie 2172 dzieci

**Wyjściowe różnice między grupami** nie oszacowano różnic pomiędzy grupami**Przeływ pacjentów** nie przedstawiono informacji dotyczących przeływu pacjentów**Wyniki****Analiza skuteczności**

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie <sup>1</sup>	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane	bd.	bd.	62,2% (43,6%; 75,2%) <sup>2</sup> ; IS
sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	bd.	bd.	48,6% (28,8%; 63,3%); IS

1 - dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2020*); prawdopodobnie w populacji PP, gdyż wyjściowo włączono do próby 2172 dzieci, a wyniki dla 2107 pacjentów (zgodnie z opracowaniem wtórnym *Bandell 2015*);

2 - w publikacji *Forrest 2008* z wykresu odczytano dane na temat częstości przypadków grupy, która wyniosła odpowiednio 6,2% vs 17,5%, a obliczony przez autorów raportu RR = 0,36 (95% CI: 0,25; 0,53), p < 0,0001, VE = 64% (95% CI: 47%; 75%); z racji tego, że dane te jednak odczytano z wykresu, w przeprowadzonych analizach skorzystano z danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra 2020*).

**Analiza bezpieczeństwa**

bd.

**Uwagi**

- Brak informacji o szczegółach randomizacji
- Podwójne zaślepienie; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających

**17.9.5.6 Tam 2007**Tabela 195. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Tam 2007*.**Tam 2007 (Tam 2007, Belshe 2008, Block 2011) (D153-P501; NCT00192244)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją		
<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie		
<b>Skala Jadad</b>	4 (R2; B2; W0)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	16 azjatyckich (Chiny, Hong Kong, Indie, Malezja, Filipiny, Singapur, Tajwan i Tajlandia)	<b>Sponsor</b>	<i>Wyeth Vaccines Research and MedImmune</i>
<b>Okres obserwacji</b>	2 sezony grypowe (między 30 września 2000 r. a 31 maja 2003 r.)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	wielkość analizowanej próby została skalkulowana w oparciu o założony odsetek zachorowań na potwierdzoną wirusologicznie gripę (12% dla PBO i 3% dla TLAIV, co obserwowano w publikacji <i>Belshe 2000</i> ) oraz z przyjęciem odsetka przedwczesnego przerwania badania na poziomie ≤60% w ciągu 2 lat; zaplanowana wielkość próby wynosząca 3000 dzieci (1800 w grupie TLAIV i 1200 w grupie PBO) umożliwi wykazanie z ≥90% mocą statystyczną skuteczności na poziomie 45% przy poziomie istotności 0,05		

Tam 2007 (Tam 2007, Belshe 2008, Block 2011) (D153-P501; NCT00192244)

**Analiza statystyczna** dane przedstawiano w postaci n i %, efektywność szczepionek w postaci VE (95% CI)

**Punkty końcowe**

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (*culture-confirmed influenza*)

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- immunogenność (punkt końcowy nieuwzględniony w analizie)
- bezpieczeństwo

#### Interwencja i komparatory

TLAIV trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (*MedImmune*) zawierająca szczepy:

##### 1 sezon:

A/New Caledonia/20/99 (H1N1)  
A/Sydney/05/97 (H3N2)  
B/Yamanashi/166/98

każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10<sup>7</sup> jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie ≥ 28 dni

##### 2 sezon:

A/New Caledonia/20/99 (H1N1)  
A/Panama/2007/99 (H3N2)  
B/Yamanashi/166/98

każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 10<sup>7</sup> jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub placebo

**PBO:** • w postaci sterylnego roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (*Wyeth Vaccines Research*)

#### Populacja

**Kryteria włączenia**

- wiek 12 do < 36 miesięcy
- dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad, badanie lekarskie i ocenę kliniczną
- dzieci, które były szczepione w pierwszym roku badania i nie stwierdzono u nich kryteriów wykluczenia mogły być poddane re-randomizacji w drugim roku badania

**Kryteria wykluczenia**

- poważna choroba przewlekła, w tym postępująca choroba neurologiczna, zespół Downa lub inne zaburzenie cytogenetyczne bądź rozpoznana lub podejrzewana choroba układu odpornościowego
- udokumentowana alergia na jajka lub białko jajka

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniej stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)
TLAIV (N = 1653)	<ul style="list-style-type: none"> <li>12-18 mies.: 469 (28,4%)</li> <li>18-&lt;24 mies.: 402 (24,3%)</li> <li>24-&lt;30 mies.: 357 (21,6%)</li> <li>30-&lt;36 mies.: 425 (25,7%)</li> </ul>	880 (53,2%)	bd.	bd.	bd.
PBO (N = 1111)	<ul style="list-style-type: none"> <li>12-18 mies.: 343 (30,9%)</li> <li>18-&lt;24 mies.: 233 (21,0%)</li> <li>24-&lt;30 mies.: 266 (23,9%)</li> <li>30-&lt;36 mies.: 269 (24,2%)</li> </ul>	588 (52,9%)	bd.	bd.	bd.

**Wyjściowe różnice między grupami** nie oszacowano różnic pomiędzy grupami

Przeptyw pacjentów	Randomizacja	Ukończenie badania	Przedwczesne zakończenie badania	Włączeni do analizy PP
TLAIV	1900	bd.	bd.	1653 (87%*)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

**Tam 2007 (Tam 2007, Belshe 2008, Block 2011) (D153-P501; NCT00192244)**

PBO	1274	bd.	bd.	1111 (87%*)
Wyniki				
Analiza skuteczności				
Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
sezon 1, wszystkie szczepki dopasowane <sup>1</sup>	ITT	70/1900 (3,7%)	157/1274 (12,3%)	70,1% (60,1%; 77,8%); IS
	PP	56/1653 (3,4%)	157/1111 (12,3%)	72,9% (62,8%; 80,5%); IS
	PP (24-35 mies.) <sup>2</sup>	bd.	bd.	69,2% (52,7%; 80,4%); IS
sezon 1, wszystkie szczepki bez względu na dopasowanie <sup>1</sup>	ITT	98/1900 (5,2%)	204/1274 (16,0%)	67,8% (58,8%; 74,9%); IS
	PP	81/1653 (4,9%)	182/1111 (16,4%)	70,1% (60,9%; 77,3%); IS
sezon 2, wszystkie szczepki dopasowane	PP <sup>3</sup>	12/771 (bd.)	49/494 (bd.)	84,3% (70,1%; 92,4%); IS
	24-47 mies., PP <sup>4</sup>	bd.	bd.	59,9% (31,1%; 77,4%); IS
sezon 2, wszystkie szczepki bez względu na dopasowanie	PP <sup>3</sup>	33/771 (bd.)	59/494	64,2% (44,2%; 77,3%); IS

- 4- w badaniu *Tam 2007* podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które w 1 sezonie nie otrzymały leczenia, a w 2 sezonie otrzymały 1 dawkę w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła dla wszystkich szczepków dopasowanych 59,9% (95% CI: 31,3%; 77,4%), a dla wszystkich szczepków bez względu na dopasowanie 56,7% (95% CI: 30,3%; 73,8%);
- 5- w publikacji *Belshe 2008* odnaleziono dane dla pierwszego sezonu w populacji dzieci w wieku  $\geq 24$  miesiące, którzy otrzymali 2 dawki szczepienia;
- 6- w badaniu *Tam 2007* podano również informacje o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały w 1 sezonie dwie dawki szczepienia, a w drugim sezonie nie otrzymały szczepionki w porównaniu z dziećmi, które w żadnym z sezonów nie otrzymały szczepienia, która wyniosła dla wszystkich szczepków dopasowanych 56,2% (95% CI: 30,5%; 72,7%), a dla wszystkich szczepków bez względu na dopasowanie 44,8% (95% CI: 18,2%; 62,9%); ponadto odnaleziono również informację o skuteczności szczepionki u dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia w 1 sezonie i jedną w drugim sezonie w porównaniu z dziećmi, które otrzymały dwie dawki w 1 sezonie i żadnej w drugim, która wyniosła dla wszystkich szczepków dopasowanych 64,2% (95% CI: 28,9%; 83,2%), a dla wszystkich szczepków bez względu na dopasowanie 35,0% (95% CI: -2,9%; 59,5%);
- 7- dana z dla 2 sezonu, w którym nastąpiła re-randomizacja (nie uwzględniono jej w metaanalizach, gdyż nie wiadomo dla których z możliwych grup po ponownej randomizacji podano wyniki);

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
ogółem	sezon 1, wszystkie epizody	61/1649 (3,7%)	41/1105 (3,7%)	1,6% (-58,7%; 39,0%); NS
	sezon 2, wszystkie epizody	16/770 (2,1%)	12/494 (2,4%)	13,4% (-91,1%; 60,8%); NS

**Analiza bezpieczeństwa**

Przypadki reakcji na szczepienie	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	
1 sezon, pierwsza dawka	Gorączka 37,5 °C <sup>1</sup>	393/bd. (22,2%)	209/bd. (17,6%)
	Gorączka 38,6 °C <sup>1</sup>	87/bd. (4,9%)	48/bd. (4,1%)
	Gorączka 40,0 °C <sup>1</sup>	5/bd. (0,3%)	2/bd. (0,2%)
	Katar lub wydzielina z nosa	1151/bd. (62,0%)	647/bd. (52,0%)
	Kaszel	630/bd. (34,1%)	481/bd. (38,6%)



**Tam 2007 (Tam 2007, Belshe 2008, Block 2011) (D153-P501; NCT00192244)**

	Wymioty	282/bd. (15,3%)	212/bd. (17,1%)
	Zmniejszenie aktywności (apatia)	248/bd. (13,4%)	133/bd. (10,7%)
	Obniżenie apetytu	448/bd. (24,2%)	245/bd. (19,7%)
	Drażliwość	445/bd. (24,1%)	265/bd. (21,3%)
	Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	395/bd. (21,3%)	228/bd. (18,4%)
	Jakiegokolwiek AE <sup>2</sup>	1397/bd. (76,0%)	851/bd. (69,5%)
1 sezon, druga dawka	Gorączka 37,5 °C <sup>1</sup>	241/bd. (15,2%)	164/bd. (15,0%)
	Gorączka 38,6 °C <sup>1</sup>	64/bd. (4,0%)	41/bd. (3,8%)
	Gorączka 40,0 °C <sup>1</sup>	5/bd. (0,3%)	4/bd. (0,4%)
	Katar lub wydzielina z nosa	827/bd. (49,8%)	510/bd. (45,6%)
	Kaszel	568/bd. (34,3%)	374/bd. (33,5%)
	Wymioty	195/bd. (11,8%)	127/bd. (11,4%)
	Zmniejszenie aktywności (apatia)	133/bd. (8,0%)	96/bd. (8,6%)
	Obniżenie apetytu	275/bd. (16,6%)	214/bd. (19,1%)
	Drażliwość	260/bd. (15,7%)	167/bd. (15,0%)
	Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	231/bd. (14,0%)	163/bd. (14,6%)
	Gorączka 37,5 °C <sup>1</sup>	242/bd. (18,0%)	218/bd. (16,4%)
	Gorączka 38,6 °C <sup>1</sup>	62/bd. (4,6%)	67/bd. (5,0%)
	Gorączka 40,0 °C <sup>1</sup>	4/bd. (0,3%)	6/bd. (0,5%)
Katar lub wydzielina z nosa	838/bd. (62,0%)	743/bd. (55,4%)	
Kaszel	567/bd. (42,0%)	543/bd. (40,6%)	
drugi se- zon 3	Wymioty	210/bd. (15,6%)	187/bd. (14,0%)
	Zmniejszenie aktywności (apatia)	134/bd. (9,9%)	120/bd. (9,0%)
	Obniżenie apetytu	295/bd. (21,9%)	268/bd. (20,0%)
	Drażliwość	228/bd. (16,9%)	208/bd. (15,6%)
	Ból brzucha	146/bd. (10,8%)	142/bd. (10,6%)
	Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	246/bd. (18,2%)	198/bd. (14,8%)
	Jakiegokolwiek AE <sup>2</sup>	999/bd. (73,9%)	936/bd. (70,1%)

1 - temperatura w pachwinach (równoważne punkty odjęcia gorączki były stosowane dla temperatur uzyskanych doustnie lub doodbytniczo);

2 - nie uwzględnia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych;

3 - dane dla pacjentów, którzy otrzymali TLAIV wyłącznie w drugim roku analizowano łącznie z danymi dla pacjentów otrzymujących TLAIV zarówno w pierwszym jak i drugim roku.

**AEs występujące w ciągu 11 dni od szczepienia:**

1 sezon, po podaniu pierwszej dawki:

- o gorączka TLAIV vs PBO: 15,4% vs 11,7%, p = 0,003

**Tam 2007 (Tam 2007, Belshe 2008, Block 2011) (D153-P501; NCT00192244)**

- o ostre zapalenie ucha środkowego TLAIV vs PBO: 0,1% vs 0,1%,  $p > 0,99$  (Block 2011)
- 1 sezon, po podaniu drugiej dawki:
- o gorączka TLAIV vs PBO: różnice nieistotne statystycznie
  - o ostre zapalenie ucha środkowego TLAIV vs PBO: 0,1% vs 0,3%,  $p = 0,309$  (Block 2011)
- 2 sezon:
- o gorączka TLAIV vs PBO: 12,7% vs 9,8%,  $p = 0,017$
  - o ostre zapalenie ucha środkowego TLAIV vs PBO: 2,6% vs 2,8%,  $p > 0,99$  (Block 2011)

**SAEs:**

- 1 sezon: SAEs odnotowywano rzadko w obu grupach,  $p = 0,516$   
 2 sezon: TLAIV vs PBO,  $n = 1$  vs  $n = 0$

**AEs prowadzące do przerwania leczenia**, odnotowane w 1 sezonie TLAIV vs PBO,  $n = 1$  vs  $n = 0$

**Zgony**: odnotowane w 2 sezonie, TLAIV vs PBO,  $n = 1$  vs  $n = 1$

**Uwagi**

- Randomizacja w stosunku 3:2 (rok 1) według wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej (przez firmę Wyeth); w 2 roku re-randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego
- Podwójne zaślepienie, w 1 roku szczepionka i placebo była oznaczana 1 z 5 kodów (3 z nich odnosiły się do TLAIV a 2 do PBO); nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających

**17.9.5.7 Vesikari 2006**

Tabela 196. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Vesikari 2006.

**Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją		
<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	70 (Belgia, Finlandia, Izrael, Hiszpania i Wielka Brytania)	<b>Sponsor</b>	Wyeth Vaccines Research and MedImmune
<b>Okres obserwacji</b>	2 sezony grypowe (między 2 października 2000 r. a 31 maja 2002 r.)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	wielkość analizowanej próby została obliczona w oparciu o założony odsetek zachorowań na potwierdzoną wirusologiczną grypę (odpowiednio 12% dla PBO i 3% dla TLAIV, co obserwowano w publikacji Belshe 2000) oraz z przyjęciem odsetka przedwczesnego przerwania badania na poziomie $\leq 25\%$ ; wskazano, że włączenie 1100 dzieci, u których możliwa będzie przeprowadzona ocena (przy randomizacji 3:2) zapewniała $\geq 90\%$ moc statystyczną, że dolna granica 95% przedziału ufności dla skuteczności w pierwszym sezonie wyniesie 45%; zaplanowana wielkość grupy w niniejszym badaniu umożliwia wykrycie z $\geq 80\%$ mocą statystyczną różnicy między TLAIV i PBO w zakresie 4,3-8,2%		
<b>Analiza statystyczna</b>	w ocenie przypadków grypy potwierdzonej wirusologicznie podawano całkowitą liczbę przypadków, 95% CI pozyskiwany z rozkładu dwumianowego; obliczano VE z równania $1 - (C/Nc)/(P/Np)$ , gdzie Nc oznaczało liczbę pacjentów otrzymujących TLAIV, Np liczbę pacjentów otrzymujących PBO, a C i P liczbę pacjentów z potwierdzonymi przypadkami grypy; tylko pierwszy przypadek każdego rodzaju zachorowania dla każdego z pacjentów był brany pod uwagę w obliczeniach		

**Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)**

oszacowania dotyczące ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego były oparte na HR obliczonych z modelu Andersen-Gill z ryzykiem porównań wielokrotnych, z leczeniem jako jedynym efektem

AEs występujące w ciągu 11 dni od podania szczepionki oraz przypadki reakcji na szczepienie oceniano za pomocą dokładnego dwustronnego testu Fisher'a

**Punkty końcowe**
**Pierwszorzędowy punkt końcowy:**

- wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (*culture-confirmed influenza*) spowodowanej przez podtypy antygenowo podobne do tych, zawartych w szczepionce

**Dodatkowe punkty końcowe:**

- wystąpienie pierwszego epizodu grypy potwierdzonej wirusologicznie (*culture-confirmed influenza*) spowodowanej przez podtypy antygenowo niepodobne do tych, zawartych w szczepionce
- ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego
- efektywność
- bezpieczeństwo

**Interwencja i komparatory**

**TLAIV** trójwalentna szczepionka żywa atenuowana (*Wyeth Vaccines Research*) zawierająca szczepcy:

**1 sezon:**

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
- A/Sydney/05/97 (H3N2)
- B/Yamanashi/166/98

każda dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała  $10^7$  jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie  $35 \pm 7$  dni (pierwsza w 0 dniu badania, po wyrażeniu zgody przez opiekunów dzieci) – dawki podano przed 29 grudnia 2000 r.

**2 sezon:**

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
- A/Panama/2007/99 (H3N2)
- B/Victoria/504/2000

dawka 0,2 ml (0,1 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 107 jednostek danego szczepu wirusa; podawano donosowo 1 dawkę szczepionki lub PBO, zgodnie z wyjściowym przypisaniem do grup

**PBO:** w obu sezonach badania w postaci sterylnego roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo (*Wyeth Vaccines Research*) - szczepionka i placebo dostarczane były w identycznie zapakowanych podajnikach

**Populacja**
**Kryteria włączenia**

- wiek 6 do < 36 miesięcy
- dobry stan zdrowia w oparciu o wywiad i badanie lekarskie
- wymagano, aby dzieci uczestniczyły w opiece dziennej przez  $\geq 12$  godz./tydz.
- w drugim roku badania mogły wziąć udział dzieci, które nadal cechował dobry stan zdrowia oraz otrzymały pierwsze dawkowanie i ukończyły okres obserwacji w pierwszym roku próby

**Kryteria wykluczenia**

- poważna choroba przewlekła, w tym zespół Downa, inne zaburzenia cytogenetyczne bądź immunosupresja lub członek gospodarstwa domowego z immunosupresją
- stosowania immunoglobulin w okresie 6 mies. poprzedzających włączenia do badania
- otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki lub leku w fazie badań w ciągu 1 mies. poprzedzającego włączenie do badania
- leczenie przeciw grypie w ciągu 2 tyg. przed włączeniem do badania
- alergia na jajka lub białko jajka
- potwierdzona klinicznie choroba dróg oddechowych ze świszczącym oddechem w ciągu 2 tyg. przed włączeniem
- otrzymanie aspiryny w ciągu 2 tyg. przed włączeniem
- otrzymanie szczepionki zawierającej żywe wirusy w ciągu 1 mies. przed włączeniem
- wcześniejsze szczepienie przeciw grypie (dla 1 roku badania) lub szczepienie przeciw grypie poza protokołem badania (dla 2 roku próby)

Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)

Charakterystyka populacji		Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Inna rasa lub pochodzenie wielorasowe, n (%)	Wcześniejsze stosowanie sezonowych szczepień przeciw grypie, n (%)
1. sezon <sup>1</sup>	TLAIV (N = 951)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-&lt;12 mies.: 110 (11,6%)</li> <li>• 12-23 mies.: 351 (36,9%)</li> <li>• ≥ 24 mies.: 490 (52,5%)</li> </ul>	496 (52,2%)	918 (96,5%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rasa czarna: 8 (0,8%)</li> <li>• inna rasa: 25 (2,6%)</li> </ul>	bd.
	PBO (N = 665)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-&lt;12 mies.: 64 (9,6%)</li> <li>• 12-23 mies.: 247 (37,1%)</li> <li>• ≥ 24 mies.: 354 (53,2%)</li> </ul>	337 (50,7%)	644 (96,8%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rasa czarna: 4 (0,6%)</li> <li>• inna rasa: 17 (2,6%)</li> </ul>	bd.
2. sezon <sup>1</sup>	TLAIV (N = 640)	bd.	341 (53,3%)	623 (97,3%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rasa czarna: 7 (1,1%)</li> <li>• inna rasa: 10 (1,6%)</li> </ul>	bd.
	PBO (N = 450)	bd.	219 (48,7%)	440 (97,8%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rasa czarna: 2 (0,4%)</li> <li>• inna rasa: 8 (1,8%)</li> </ul>	bd.

**Wyjściowe różnice między grupami** nie oszacowano różnic między grupami

1- dane dla populacji PP analizy skuteczności

Przeptyw pacjentów	Randomizacja	Ukończenie badania	Przedwczesne zakończenie badania	Włączeni do analizy PP	
1. sezon <sup>1</sup>	TLAIV	1059	1033 (97,5%*)	26 (2,5%)	951 (89,8%*)
	PBO	725	702 (96,8%*)	23 (3,2%)	665 (91,7%*)
2. sezon	TLAIV	1119	1112 (99,4%)	7 (0,6%*)	640 (bd.)
	PBO				-

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

1- większość z powodu wycofania zgody przez rodziców lub utraty z obserwacji (odpowiednio 1,2% i 1,0%)

## Wyniki

### Analiza skuteczności

Przypadki grypy potwierdzonej wirusologicznie		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
sezon 1, wszystkie szczepy dopasowane	ITT	19/1059 (1,8%)	79/725 (10,9%)	83,5% (72,6%; 90,6%); IS
	PP	15/951 (1,6%)	72/665 (10,8%)	85,4% (74,3%; 92,2%); IS
sezon 1, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	ITT	23/1059 (2,2%)	97/725 (13,4%)	83,8% (74,2%; 90,2%); IS
	PP	18/951 (1,9%)	89/665 (13,4%)	85,9% (76,3%; 92,0%); IS
sezon 2, wszystkie szczepy dopasowane	ITT	22/658 (3,3%)	140/461 (30,4%)	89,0% (82,7%; 93,3%); IS
	PP	21/640 (3,3%)	131/450 (29,1%)	88,7% (82,0%; 93,2%); IS
sezon 2, wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie	ITT	31/658 (4,7%)	148/461 (32,1%)	85,3% (78,3%; 90,4%); IS
	PP	28/640 (4,4%)	139/450 (30,9%)	85,8% (78,6%; 90,9%); IS
<b>Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego</b>		<b>TLAIV, n/N (%)</b>	<b>PBO, n/N (%)</b>	<b>VE (95% CI)</b>
ogółem	sezon 1, wszystkie epizody	274/951 (28,8%)	199/664 (30,0%)	4,8% (-15,7%; 21,7%); NS

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)				
	sezon 2, wszystkie epizody	90/639 (14,1%)	60/450 (13,3%)	-6,4% (-52,0%; 25,5%); NS
przebiegających z gorączką	sezon 1, pierwszy epizod	159/951 (16,7%)	116/664 (17,5%)	4,3% (-22,7%; 25,1%); NS
	sezon 1, wszystkie epizody	184/951 (19,3%)	129/664 (19,4%)	1,1% (-29,5%; 22,3%); NS
	sezon 2, pierwszy epizod	41/639 (6,4%)	38/450 (8,4%)	24,0% (-21,4%; 52,2%); NS
	sezon 2, wszystkie epizody	45/639 (7,0%)	41/450 (9,1%)	22,8% (-20,9%; 50,7%); NS
	sezon 1, pierwszy epizod	3/951 (0,3%)	22/664 (3,3%)	90,5% (68,3%; 98,2%); IS
związanych z gripą	sezon 1, wszystkie epizody	3/951 (0,3%)	22/664 (3,3%)	90,6% (68,7%; 97,2%); IS
	sezon 2, pierwszy epizod	1/639 (0,2%)	23/450 (5,1%)	96,9% (81,1%; 99,9%); IS
	sezon 2, wszystkie epizody	1/639 (0,2%)	23/450 (5,1%)	97,0% (77,6%; 99,6%); IS
Ocena efektywności szczepionki		TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	VE (95% CI)
1 sezon	Liczba opiekunów lub rodziców z dniem wolnym w pracy	247/951 (26,0%)	203/664 (30,6%)	15,0% (-2,8%; 29,7%); NS
	Liczba dni opuszczonych w pracy ( <i>paid work missed</i> )	805/105024 (0,8%)	695/73093 (1,0%)	19,4% (10,6%; 27,3%); IS
	Liczba dni opuszczonej opieki dziennej ( <i>day care missed</i> )	1749/104884 (1,7%)	1435/73093 (2,0%)	15,1% (8,9%; 20,9%); IS
	Liczba dzieci z $\geq 1$ wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR	361/951 (38,0%)	292/664 (44,0%)	13,7% (-1,1%; 26,2%); NS
	Liczba dzieci z $\geq 1$ receptą na antybiotyki	376/951 (39,5%)	261/664 (39,3%)	-0,6% (-18,2%; 14,3%); NS
	Czas trwania leczenia antybiotykowego [dni]	3739/104375 (3,6%)	2711/73112 (3,7%)	3,4% (-1,5%; 8,1%); NS
	Liczba dzieci z $\geq 1$ lekiem zażywanym z powodu chorób grypowych („ <i>flu</i> ” illness)	482/951 (50,7%)	361/664 (54,4%)	6,8% (-7,1%; 18,8%); NS
2 sezon	Liczba opiekunów lub rodziców z dniem wolnym w pracy	82/640 (12,8%)	105/450 (23,3%)	45,1% (26,0%; 59,4%); IS
	Liczba dni opuszczonych w pracy ( <i>paid work missed</i> )	235/61992 (0,4%)	317/43933 (0,7%)	47,5% (37,6%; 55,8%); IS
	Liczba dni opuszczonej opieki dziennej ( <i>day care missed</i> )	883/61786 (1,4%)	984/43842 (2,2%)	36,3% (30,2%; 41,9%); IS
	Liczba dzieci z $\geq 1$ wizytą na oddziale ambulatoryjnym lub SOR	84/640 (13,1%)	91/450 (20,2%)	35,1% (11,7%; 52,3%); IS
	Liczba dzieci z $\geq 1$ receptą na antybiotyki	148/640 (23,1%)	145/450 (32,2%)	28,2% (9,1%; 43,3%); IS
	Czas trwania leczenia antybiotykowego [dni]	1428/61915 (2,3%)	1333/43933 (3,0%)	24,0% (18,0%; 29,5%); IS
	Liczba dzieci z $\geq 1$ lekiem zażywanym z powodu chorób grypowych („ <i>flu</i> ” illness)	264/640 (41,3%)	247/450 (54,9%)	24,8% (10,2%; 37,1%); IS

Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)

Ocena efektywności szczepionki (Ambrose 2014)	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	Dodatkowe uwagi
Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem	45%	67%	-
Użycie antybiotyku	55%	42%	-
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	91%	78%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 3,1 vs 3,2
Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	55%	51%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 1,8 vs 2,3
1 sezon			
Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska ( <i>unscheduled healthcare provider visits</i> )	55%	62%	-
AOM	18%	20%	-
Absenteizm w opiece dziennej (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	63	388	p < 0,001 (redukcja w zakresie 84-92%)
Absenteizm w pracy (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	22	219	p < 0,001
Użycie jakiegokolwiek leku nie będącego antybiotykiem	90%	85%	-
Użycie antybiotyku	29%	36%	-
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	86%	89%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 2,6 vs 3,6
Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	29%	44%	średnia liczba dni opuszczonych, odpowiednio 2,8 vs 2,7
sezon 2.			
Jakakolwiek dodatkowa wizyta lekarska ( <i>unscheduled healthcare provider visits</i> )	14%	34%	-
AOM	10%	15%	-
Absenteizm w opiece dziennej (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	81	983	p < 0,001 (redukcja w zakresie 84-92%)
Absenteizm w pracy (liczba dni opuszczonych w opiece dziennej na 1000 dzieci)	25	365	p < 0,001
Ocena efektywności szczepionki (Belshe 2000a)	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)	Redukcja, p
Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	0,71	0,80	11% (0,34)

**Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)**

sezon 1 (N = 1070 vs N = 532)	Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	0,23	0,29	18% (0,25)
	Wizyta u specjalisty	1,1	1,2	13% (0,04); IS
sezon 2 (N = 917 vs N = 441)	Opuszczenie jakiegokolwiek dnia w szkole lub opiece dziennej	0,86	1,0	18% (0,01); IS
	Opuszczenia jakiegokolwiek dnia w pracy	0,27	0,29	6% (0,49)
	Wizyta u specjalisty	0,83	0,90	8% (0,06)

**Analiza bezpieczeństwa**

	Przypadki reakcji na szczepienie	TLAIV, n/N (%)	PBO, n/N (%)
1. sezon, pierwsza dawka	Gorączka $\geq 37,5$ °C <sup>1</sup>	294/bd. (32,0%)	167/bd. (27,8%)
	Gorączka $\geq 38,6$ °C <sup>1</sup>	65/bd. (7,3%)	42/bd. (7,3%)
	Gorączka $\geq 40,0$ °C <sup>1</sup>	8/bd. (0,9%)	2/bd. (0,4%)
	Katar lub wydzielina z nosa	840/bd. (82,3%)	514/bd. (75,4%)
	Ból gardła <sup>2</sup>	98/bd. (11,2%)	72/bd. (11,8%)
	Kaszel	541/bd. (56,1%)	373/bd. (56,9%)
	Wymioty	153/bd. (16,6%)	109/bd. (17,2%)
	Zmniejszenie aktywności (apatia)	224/bd. (24,1%)	132/bd. (20,6%)
	Obniżenie apetytu	358/bd. (37,7%)	234/bd. (36,4%)
	Drażliwość	371/bd. (40,1%)	242/bd. (38,1%)
	Ból głowy <sup>2</sup>	36/bd. (15,0%)	15/bd. (8,9%)
	Dreszcze	16/bd. (7,0%)	19/bd. (11,2%)
	Ból mięśni	22/bd. (9,9%)	12/bd. (7,4%)
	Profilaktyczne podanie leków przeciwgorączkowych	146/bd. (17,8%)	105/bd. (18,4%)
	Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	224/bd. (26,7%)	134/bd. (23,5%)
	Jakiegokolwiek AE <sup>3</sup>	933/bd. (97,1%)	596/bd. (96,8%)
	1. sezon, druga dawka	Gorączka $\geq 37,5$ °C <sup>1</sup>	257/bd. (31,2%)
Gorączka $\geq 38,6$ °C <sup>1</sup>		89/bd. (11,0%)	58/bd. (10,8%)
Gorączka $\geq 40,0$ °C <sup>1</sup>		4/bd. (0,5%)	3/bd. (0,6%)
Katar lub wydzielina z nosa		659/bd. (72,8%)	428/bd. (70,4%)
Ból gardła <sup>2</sup>		92/bd. (11,4%)	65/bd. (11,9%)
Kaszel		498/bd. (56,7%)	334/bd. (55,9%)
Wymioty		112/bd. (13,6%)	77/bd. (13,6%)
Zmniejszenie aktywności (apatia)	202/bd. (24,6%)	140/bd. (24,6%)	

**Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)**

	Obniżenie apetytu	293/bd. (33,7%)	196/bd. (33,7%)
	Drażliwość	266/bd. (31,5%)	178/bd. (31,5%)
	Ból głowy <sup>2</sup>	28/bd. (11,2%)	20/bd. (11,9%)
	Dreszcze	23/bd. (9,3%)	15/bd. (8,9%)
	Ból mięśni	19/bd. (7,9%)	11/bd. (6,8%)
	Profilaktyczne podanie leków przeciwgorączkowych	138/bd. (17,6%)	99/bd. (19,1%)
	Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	213/bd. (26,8%)	147/bd. (28,5%)
	Jakiegokolwiek AE <sup>3</sup>	764/bd. (95,5%)	504/bd. (95,3%)
	Gorączka $\geq 37,5$ °C <sup>1</sup>	133/bd. (22,6%)	86/bd. (21,8%)
	Gorączka $\geq 38,6$ °C <sup>1</sup>	48/bd. (8,4%)	29/bd. (7,5%)
	Gorączka $\geq 40,0$ °C <sup>1</sup>	2/bd. (0,3%)	5/bd. (1,3%)
	Katar lub wydzielina z nosa	423/bd. (67,0%)	268/bd. (61,3%)
	Ból gardła <sup>2</sup>	72/bd. (12,0%)	56/bd. (13,2%)
	Kaszel	306/bd. (48,6%)	196/bd. (45,3%)
	Wymioty	65/bd. (10,6%)	47/bd. (11,1%)
2. sezon	Zmniejszenie aktywności (apatia)	124/bd. (20,4%)	80/bd. (18,8%)
	Obniżenie apetytu	174/bd. (28,3%)	117/bd. (27,5%)
	Drażliwość	139/bd. (23,1%)	100/bd. (24,1%)
	Profilaktyczne podanie leków przeciwgorączkowych	91/bd. (15,8%)	49/bd. (12,3%)
	Konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych	112/bd. (19,7%)	69/bd. (17,6%)
	Jakiegokolwiek AE <sup>3</sup>	500/bd. (80,5%)	338/bd. (79,0%)

1 temperatura w pachwinach (równoważne punkty odjęcia gorączki były stosowane dla temperatur uzyskanych doustnie lub doodbytniczo);

2 nie wszystkie dzieci były w stanie zwerbalizować oceniany objaw;

3 nie uwzględnia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych.

**AEs występujące w ciągu 11 dni od szczepienia: TLAI vs PBO**

- 1 sezon, pierwsza dawka:
  - AEs: 36,4% vs 35,4%, p = 0,688; najczęściej gorączka 8,7% vs 7,2%; nieżyt nosa 8,2% vs 8,0%; kaszel 6,4% vs 7,9%; zapalenie ucha środkowego 5,8% vs 4,0% zakażenie górnych dróg oddechowych 4,3% vs 4,6%;
  - ostre zapalenie ucha środkowego 5,8% vs 4,0%, p = 0,100 (Block 2011);
  - dzieci 6 do < 12 miesięcy, najczęstsze AEs: biegunka (5,6% i 2,9%), skurcz oskrzeli (0,0% i 5,7%), kaszel (5,6% i 4,3%), nieżyt nosa (9,6% i 4,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (9,6% i 7,1%), gorączka (15,2% i 11,4%) oraz zapalenie ucha środkowego (9,6% i 5,7%);
- 1 sezon, pierwsza dawka
  - ostre zapalenie ucha środkowego 4,7% vs 4,7%, p > 0,99 (Block 2011);
- drugi sezon
  - ostre zapalenie ucha środkowego 2,6% i 2,8%, p > 0,99 (Block 2011);

**Choroby dolnych dróg oddechowych zgłaszane jako AEs lub SAEs**



**Vesikari 2006 (Vesikari 2006, Belshe 200a, Belshe 2008, Block 2011, Ambrose 2014) (D153-P502; NCT00192283)**

Przypadki chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako AE były rzadkie, a ich częstość była zbliżona między grupami po podaniu pierwszej dawki (zapalenie płuc: 3 przypadki w grupie TLAIIV vs 2 w grupie PBO; zapalenie oskrzeli: vs 5; zapalenie oskrzelików: 4 vs 2; skurcz oskrzeli: 7 vs 11) oraz drugiej dawki (zapalenie płuc: 6 przypadków w grupie TLAIIV vs 4 w grupie PBO; zapalenie oskrzeli: 13 vs 15; zapalenie oskrzelików: 2 vs 4; skurcz oskrzeli: 8 vs 7, zakażenia dolnych dróg oddechowych: 1 vs 0).

Przypadki chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE w okresie od podania pierwszej dawki do zakończenia pierwszego okresu grypowego były zbliżone w ramionach interwencji i kontroli (zapalenie płuc 11 przypadków w grupie TLAIIV vs 9 w grupie PBO, zapalenie oskrzeli: 3 vs 1, skurcz oskrzeli: 2 vs 2; zapalenie oskrzelików: 1 vs 2).

U dzieci w wieku od 6 do < 12 m.ż. do raportowanych przypadków chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE należały: zapalenie płuc (2 przypadki w grupie TLAIIV vs 1 w grupie PBO), zapalenie oskrzeli (2 vs 0) oraz skurcz oskrzeli (1 vs 0).

W trakcie drugiego sezonu grypowego odnotowano 6 przypadków chorób dolnych dróg oddechowych zgłaszanych jako SAE, wszystkie w grupie TLAIIV (zapalenie płuc n = 5 i skurcz oskrzeli n = 1).

**SAEs:** TLAIIV vs PBO: n = 9 vs n = 5

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

**Zgony:** nie odnotowano zgonów

**Uwagi**

- Randomizacja w stosunku 3:2 według wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej (przez firmę *Wyeth*);
- Podwójne zaślepienie, w 1 roku szczepionka i placebo była oznaczana 1 z 5 kodów (3 z nich odnosiły się do TLAIIV a 2 do PBO); w obu latach badania pacjenci, ich opiekunowie i badacze nie byli świadomi, w której grupie znajdują się uczestnicy badania; szczepionka i placebo dostarczane były w identycznie zapakowanych podajnikach

**17.9.5.8 Vesikari 2006a**Tabela 197. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Vesikari 2006a*.

<i>Vesikari 2006a</i>	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją
Zaślepienie	podwójne zaślepienie
Skala Jadad	3 (R1, B2, W0) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMIT IIA</span>
Liczba ośrodków	51 (Finlandia) <span style="float: right;">Sponsor <i>Wyeth Vaccines Research and MedImmune Vaccines</i></span>
Okres obserwacji	1 sezon grypowy: od 16 listopada 1999 r. do 15 lutego 2000 r.
Oszacowanie wielkości próby	nie
Analiza statystyczna	<u>Analiza bezpieczeństwa</u> – przedstawiono ocenę bezpieczeństwa dla wszystkich dzieci, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę ocenianej szczepionki
Punkty końcowe	<u>Analiza bezpieczeństwa</u> : oceniana za pomocą kart codziennie wypełnianych przez pacjenta lub opiekuna przez 21 dni: reakcja na szczepienie, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oraz $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$ (mierzona w odbycie), katar, kaszel, nieżyt nosa lub zatłany nos, ból gardła, drażliwość, ból głowy, dreszcze, wymioty, senność, ból mięśni.

## Vesikari 2006a

Ciężkie zdarzenia niepożądane – oceniane przez 42 dni po podaniu, włącznie z koniecznością hospitalizacji

## Interwencja i komparatory

## Interwencja

- skład (MedImmune Vaccines):
  - A/Beijing/262/95 (H1N1)
  - A/Sydney/05/97 (H3N2)
  - B/Harbin/7/98
- każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała 107 jednostek danego szczepu wirusa
- podawano donosowo 1 dawkę, a 42 dni po jej otrzymaniu dzieci mogły otrzymać drugą dawkę (już bez zaślepienia)

## Komparator

- w postaci płynu omocznioowego, zebranego z nieskażonych jaj, stabilizowanego za pomocą buforu sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowego

## Populacja

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 9 do &lt; 36 miesięcy</li> <li>• dobry stan zdrowia</li> <li>• dzieci uczęszczające do opieki dziennej w Tampere i Turku w Finlandii, przez co najmniej 3 dni w ciągu tygodnia na co najmniej 4 godziny na dzień (dzieci miały być częścią grupy kontaktowej, ≤ 4 osoby, z których ≥ 1 otrzymała szczepionkę)</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poważna choroba przewlekła</li> <li>• immunosupresja</li> </ul>
<b>Charakterystyka populacji<sup>^</sup></b>	Średni wiek w momencie szczepienia (SD; mediana [zakres]) [mies.]
	Płeć męska, n (%)
	Rasa biała, n (%)
	Rasa czarna, n (%)
	Inna rasa, n (%)
<b>TLAIV, N = 98</b>	27,0 (6,7; 28,6 [10,0-35,8])
	44 (45%)
	95 (97%)
	2 (2%)
	0 (0%)
<b>PBO, N = 99</b>	25,8 (6,7; 27,1 [9,2-36,0])
	44 (44%)
	96 (97%)
	1 (1%)
	0 (0%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów w obu fazach leczenia były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.
<b>Przeptyw pacjentów</b>	Randomizacja
	Ukończenie badania
	Przedwczesne zakończenie badania <sup>#</sup>
<b>TLAIV</b>	98
	96* (98%)
	2 (2%*)
<b>PBO</b>	99
	95* (96%)
	3 (3%*) <sup>^</sup>
<b>Ogółem</b>	197
	191 (97%)
	5 (2,5%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wycofanie zgody przez rodziców/opiekunów (TLAIV vs PBO: 2 (2%) vs 2 (2%)); AEs (0 vs 1 (1%));

<sup>^</sup> nie podano przyczyny przedwczesnego zakończenia próby przez 1 pacjenta z grupy PBO.

## Wyniki

## Analiza bezpieczeństwa

AEs	TLAIV	PBO
-----	-------	-----

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

<i>Vesikari 2006a</i>				
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
Katar	96	77 (80,2%)	97	73 (75,3%)
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	84*	43 (51,2%)	86*	44 (51,2%)
Gorączka $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$	75*	3 (4,0%)	77*	8 (10,4%)
Ból głowy	89*	4 (4,5%)	94*	3 (3,2%)
Ból gardła	92*	11 (12,0%)	96*	13 (13,5%)
Kaszel	93*	47 (50,5%)	97*	49 (50,5%)
Dreszcze	91*	4 (4,4%)	95*	6 (6,3%)
Ból mięśni	87*	2 (2,3%)	91*	3 (3,3%)
Senność	94*	19 (20,2%)	94*	21 (22,3)
Drażliwość	94*	39 (41,5%)	95*	32 (33,7%)
Wymioty	95*	6 (6,3%)	95*	6 (6,3%)
Konieczność stosowania leków przeciwo- rączkowych	95*	13 (13,7%)	95*	16 (16,8%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

<b>Uwagi</b>	
•	randomizacja przeprowadzona w stosunku 1:1, nie przedstawiono dodatkowych szczegółów odnośnie randomizacji
•	podwójne zaślepienie; placebo pod względem opakowania i oznaczenia identyczne ze szczepionką; nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych szczepionek
•	rekrutacja dzieci do badania odbyła się w listopadzie 1999 r.

### 17.9.5.9 Zangwill 2001

Tabela 198. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Zangwill 2001

<i>Zangwill 2001</i>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją		
<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie		
<b>Skala Jadad</b>	3 (R2, B1, W0)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	bd. (Południowa Kalifornia)	<b>Sponsor</b>	Aviron
<b>Okres obserwacji</b>	1 sezon grypowy		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	nie		
<b>Analiza statystyczna</b>	w badaniu nie przeprowadzono analizy skuteczności, a jedynie analizę immunogenności ora zdarzeń niepożądanych związanych z przeprowadzonymi szczepieniami		

**Zangwill 2001**

analizę bezpieczeństwa przedstawiono w postaci częstości występowania zdarzeń niepożądanych – odsetki pacjentów z poszczególnymi AEs

**Punkty końcowe**

analiza bezpieczeństwa: ocena obecności zdarzeń niepożądanych pojawiających się po 1 dawce i po 2 dawce. W badaniu oceniano częstość występowania: gorączka, katar, ból gardła, zmniejszenie aktywności, kaszel, ból mięśni, dreszcze, wymioty, drażliwość

**Interwencja i komparatory****Interwencja**

Grupy 1-3:

- skład:
  - A/Shenzhen/227/95 (H1N1)
  - A/Wuhan/359/95 (H3N2)
  - B/Harbin/7/94
- każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała  $10^7$  jednostek danego szczepu wirusa
  - podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie około 60 dni

Grupa 4:

- A/Texas/36/91-like (H1N1)
- A/Wuhan/359/95 (H3N2)
- B/Harbin/7/94
- każda dawka 0,5 ml (0,25 ml do każdego nozdrza) była tak przygotowana, by zawierała  $10^{6,7}$  jednostek danego szczepu wirusa
  - podawano donosowo 2 dawki szczepionki w odstępie około 60 dni

**Komparator:**

w postaci płynu omocznioowego, zawierającego bufor sacharozowo-fosforanowo-glutaminianowy

Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 12 do 36 miesięcy</li> <li>• dzieci otoczone opieką ambulatoryjną klinik pediatrycznych na terenie Południowej Kalifornii</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alergia na jajka lub białko jajka</li> <li>• istotne choroby przewlekłe, którą są wskazaniem do otrzymania szczepionki inaktywowanej</li> <li>• niedobór odporności lub terapia immunosupresyjna</li> <li>• ostra choroba przebiegająca z gorączką w ciągu 7 dni lub choroba górnych dróg oddechowych w ciągu 3 dni po szczepieniu</li> <li>• wcześniejsze otrzymanie TLAIV lub inaktywowanej szczepionki przeciw grypie</li> <li>• otrzymanie leku w fazie badań w ciągu 1 mies. po szczepieniu</li> <li>• otrzymanie jakiegokolwiek innej żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu miesiąca lub przewidywane otrzymanie kolejnej żywej szczepionki przeciw grypie w ciągu 1 mies. po zaszczepieniu w badaniu</li> <li>• otrzymanie jakiegokolwiek inaktywowanej szczepionki w ciągu 2 tyg. lub przewidywane otrzymanie takiej kolejnej inaktywowanej szczepionki w ciągu 2 tyg. od otrzymania szczepienia w badaniu</li> <li>• świszczący oddech lub stosowanie leków rozszerzających oskrzela w ciągu 2 tyg. przed szczepieniem</li> <li>• otrzymanie jakichkolwiek produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed szczepieniem lub przewidywane ich otrzymanie podczas trwania badania</li> </ul>

## Zangwill 2001

- przewidywane otrzymanie jakichkolwiek donosowych leków w ciągu 10 pierwszych dni po zaszczepieniu
- brak telefonu w gospodarstwie domowym

Charakterystyka populacji	Średni wiek w momencie szczepienia (SD, mediana [zakres]) [mies.]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Inna rasa, n (%)
<b>OGÓŁEM, N = 474<sup>^</sup></b>	bd.	251* (53%)	228* (48%)	57* (12%)	166* (35%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> liczba dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepionki.

**Wyjściowe różnice między grupami** Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów w obu fazach leczenia były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.

**Przeptyw pacjentów** W badaniu nie odnaleziono informacji dotyczącej przepływu pacjentów

## Wyniki

## Analiza bezpieczeństwa

AEs	TLAIV grupa 1	TLAIV grupa 2	TLAIV grupa 3	TLAIV grupa 4	PBO
<b>1. dawka</b>					
gorączka >37,7°C	19%	17%	16%	26%	14%
katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	64% p<0,05	68% p<0,05	65% p<0,05	63% p < 0,05	49%
ból gardła	8%	7%	4%	4%	9%
zmniejszona aktywność (apatia)	13%	20%	14%	21%	16%
kaszel	23%	33%	21%	15%	24%
ból głowy	6% p<0,05	10% p<0,05	11% p<0,05	8% p < 0,05	2%
ból mięśni	8%	7%	3%	6%	6%
dreszcze	6%	9%	2%	8%	8%
wymioty	11%	8%	8%	8%	9%
drażliwość	37%	35%	32%	35%	33%
<b>1. dawka</b>					
gorączka >37,7°C	12%		12%	11%	7%
katar lub przekrwienie błony śluzowej nosa	35%		39%	38%	27%
ból gardła	5%		4%	7%	5%
zmniejszona aktywność (apatia)	16%		22%	12%	9%
kaszel	18%		22%	25%	16%

**Zangwill 2001**

<b>ból głowy</b>	5%	5%	5%	6%
<b>ból mięśni</b>	3%	4%	3%	2%
<b>dreszcze</b>	7% p<0,05	6% p<0,05	4% p<0,05	3%
<b>wymioty</b>	8%	7%	5%	6%
<b>drażliwość</b>	24%	26%	24%	21%

**Uwagi**

- randomizacja przeprowadzona w oparciu o generowane komputerowo listy
- podwójne zaślepienie: zaślepienie uczestników, opiekunów oraz badaczy; nie podano informacji dot. zaślepienia osób oceniających skuteczność i bezpieczeństwo

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, badania bez randomizacji, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, badania RCT QLAIIV vs TLAIIV (metodyka, skuteczność, bezpieczeństwo), badania bez randomizacji (w zbliżonej grupie wiekowej, pozostałe – opis immunogenności i zmienności sezonowej), opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[REDAKCYJA]	badania RCT TLAIIV vs PBO (bezpieczeństwo), badania RCT TLAIIV vs TIV (metodyka, bezpieczeństwo), opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[REDAKCYJA]	badania RCT TLAIIV vs PBO (metodyka, skuteczność), badania RCT TLAIIV vs TIV (skuteczność), opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[REDAKCYJA]	opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania Block 2012
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystyczne

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	43
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	44
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	45
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	46
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizami.....	56
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.....	60
Tabela 7. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności żywej, atenuowanej szczepionki u dzieci.....	61
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań <i>Block 2012</i> i <i>Mallory 2020</i> , QLAIV vs TLAIV.....	77
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach <i>Block 2012</i> i <i>Mallory 2020</i> , QLAIV vs TLAIV.....	80
Tabela 10. Wyniki analizy ROB2 dla punktów końcowych badań <i>Block 2012</i> i <i>Mallory 2020</i> , QLAIV vs TLAIV.....	82
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach <i>Block 2012</i> i <i>Mallory 2020</i> , QLAIV vs TLAIV.....	84
Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badań <i>Block 2012</i> i <i>Mallory 2020</i> , QLAIV vs TLAIV.....	86
Tabela 13. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach <i>Block 2012</i> i <i>Mallory 2020</i> , QLAIV vs TLAIV.....	88
Tabela 14. Wyniki oceny zmian miana przeciwciał, badanie <i>Block 2012</i> , TLAIV vs QLAIV.....	89
Tabela 15. Wyniki oceny GMT dla szczepu A/H1N1, badanie <i>Mallory 2020</i> , QLAIV vs TLAIV.....	91
Tabela 16. Ocena serokonwersji/seroodpowiedzi, badanie <i>Block 2012</i> , QLAIV vs TLAIV.....	91
Tabela 17. Wyniki oceny seroodpowiedzi/serokonwersji, badanie <i>Mallory 2020</i> , TLAIV vs QLAIV.....	92
Tabela 18. Wyniki oceny bezpieczeństwa w całej analizowanej populacji, badanie <i>Block 2012</i> , QLAIV vs TLAIV.....	95
Tabela 19. Wyniki oceny bezpieczeństwa wśród dzieci w wieku 2-8 lat, badanie <i>Block 2012</i> , QLAIV vs TLAIV.....	96
Tabela 20. Wyniki oceny bezpieczeństwa wśród dzieci w wieku 2-4 lat, badanie <i>Mallory 2020</i> , QLAIV vs TLAIV.....	97
Tabela 21. Charakterystyka metodyki badania <i>Mallory 2018-1/2</i> , QLAIV vs PBO.....	98
Tabela 22. Wyniki analizy ROB2 dla punktów końcowych badania <i>Mallory 2018-1/2</i> , QLAIV vs PBO.....	100
Tabela 23. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu <i>Mallory 2018-1/2</i> , QLAIV vs PBO.....	101
Tabela 24. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania <i>Mallory 2018-1/2</i> , QLAIV vs PBO.....	101
Tabela 25. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>Mallory 2018-1/2</i> , QLAIV vs PBO.....	102
Tabela 26. Skuteczność szczepionki w badaniu <i>Mallory 2018-1/2</i> , QLAIV vs PBO.....	103
Tabela 27. Dane na temat spodziewanych reakcji odnotowanych po podaniu szczepionki w badaniu <i>Mallory 2018-1/2</i> , QLAIV vs PBO.....	104
Tabela 28. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu <i>Mallory 2018-1/2</i> , QLAIV vs PBO.....	105
Tabela 29. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji oceniających bezpieczeństwo.....	108



Tabela 30. Przepływ pacjentów w badaniach bez randomizacji oceniających bezpieczeństwo.....	113
Tabela 31. Kryteria włączenia i wykluczenia uczestników badań bez randomizacji oceniających bezpieczeństwo. .....	117
Tabela 32. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania <i>Caspard 2018</i> . ....	122
Tabela 33. Charakterystyka populacji w wieku 2-17 lat w raportach, które wpłynęły do sytemu VAERS w badaniu <i>Haber 2015</i> . ....	123
Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa dzieci uwzględnionych w badaniu <i>Mallory 2018-2/2</i> . ....	123
Tabela 35. Charakterystyka wyjściowa dzieci i młodzieży uwzględnionych w badaniu <i>McNaughton 2016</i> . ....	124
Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa dzieci uwzględnionych w badaniu <i>Stockwell 2017</i> . ....	125
Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania <i>Stockwell 2017a</i> . ....	127
Tabela 38. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach bez randomizacji oceniających bezpieczeństwo. ....	129
Tabela 39. Wyniki oceny bezpieczeństwa (dzieci w wieku 5-8 lat i w wieku 9-17 lat) w badaniu <i>Baxter 2017</i> . ...	131
Tabela 40. Hospitalizacje ogółem i z powodu zdarzeń związanych z dolnymi drogami oddechowymi; QLAIV vs brak szczepienia vs IIV; badanie <i>Caspard 2018</i> . ....	133
Tabela 41. Hospitalizacje – kohorta QLAIV, porównanie okresu zwiększonego ryzyka i okresu kontrolnego; badanie <i>Caspard 2018</i> . ....	134
Tabela 42. Zgłoszenia do szpitala związane z innymi stanami medycznymi; badanie <i>Caspard 2018</i> . ....	135
Tabela 43. Liczba reakcji anafilaktycznych oraz zespołu Guillaina-Barrégo, IIV vs LAIV; badanie <i>Cross 2020</i> . ....	135
Tabela 44. Względna częstość występowania AEs; badanie <i>Cross 2020</i> . ....	136
Tabela 45. Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs, zgony oraz najczęstsze AEs wg MedDRA w grupie wiekowej 2-17 lat w publikacji <i>Haber 2015</i> . ....	137
Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa szczepienia w badaniu <i>Mallory 2018-2/2</i> . ....	139
Tabela 47. Częstość występowania poszczególnych AEs w badaniu <i>McNaughton 2016</i> . ....	140
Tabela 48. Ryzyko pojawienia się gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w dniach 0-2 po szczepieniu; badanie <i>Stockwell 2017</i> . ....	142
Tabela 49. Gorączka i objawy związane z oddychaniem; QLAIV vs QIV; badanie <i>Stockwell 2017a</i> . ....	144
Tabela 50. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji oceniających efektywność szczepionki (VE). ....	150
Tabela 51. Przepływ pacjentów w badaniach bez randomizacji oceniających efektywność szczepionki (VE). ....	154
Tabela 52. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badań bez randomizacji oceniających efektywność szczepionki (VE). ....	158
Tabela 53. Charakterystyka populacji we włączonych badaniach w publikacji <i>Chung 2019</i> . ....	164
Tabela 54. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Ohmit 2016</i> . ....	168
Tabela 55. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Buchan 2018</i> . ....	169
Tabela 56. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Boddington 2019</i> . ....	171
Tabela 57. Charakterystyka populacji w badaniu <i>King 2018</i> . ....	172

Tabela 58. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Pebody 2015</i> .....	173
Tabela 59. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Pebody 2016</i> .....	175
Tabela 60. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Pebody 2017</i> .....	177
Tabela 61. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Pebody 2019</i> .....	179
Tabela 62. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Pebody 2020</i> .....	180
Tabela 63. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Pebody 2020a</i> .....	182
Tabela 64. Charakterystyka populacji w badaniu <i>Nohynek 2016</i> . ....	183
Tabela 65. Charakterystyka populacji projektu DRIVE – badania TNCC, sezony 2018-2019 i 2019-2020.....	185
Tabela 66. Charakterystyka populacji projektu DRIVE – badanie kohortowe, sezony 2018-2019 i 2019-2020. ..	187
Tabela 67. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach bez randomizacji oceniających efektywność szczepionki (VE). ....	188
Tabela 68. Efektywność szczepionki QLAIV w poszczególnych sezonach grypowych na podstawie badań bez randomizacji, dane dla różnych krajów. ....	193
Tabela 69. Szansa wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV vs IIV w sezonach od 2013-2014 do 2015-2016, badanie <i>Chung 2019</i> .....	206
Tabela 70. Szansa wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV vs IIV w sezonie 2015-2016, badanie <i>Buchan 2018</i> . 208	208
Tabela 71. Charakterystyka metodyki badań oceniających porównanie TLAIV vs PBO.....	211
Tabela 72. Przepływ pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.....	215
Tabela 73. Włączenie lub wykluczenia pacjentów z analizy immunogenności w próbie <i>Breiman 2009</i> . ....	219
Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO, przy użyciu narzędzia ROB2. ....	220
Tabela 75. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO. .	223
Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badań oceniających porównanie TLAIV vs PBO.....	227
Tabela 77. Opis interwencji stosowanych w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO.....	232
Tabela 78. Liczba i odsetek pacjentów z przypadkiem grypy potwierdzonej wirusologicznie, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998, Forrest 2008, Tam 2007 i Vesikari 2006</i> .....	236
Tabela 79. Liczba i odsetek pacjentów z AOM ogółem, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998, Forrest 2008, Tam 2007 i Vesikari 2006</i> . ....	252
Tabela 80. Liczba i odsetek pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego z gorączką, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998 i Vesikari 2006</i> .....	255
Tabela 81. Liczba i odsetek pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego związanym z grypą, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009, Belshe 1998 i Vesikari 2006</i> .....	260
Tabela 82. Liczba i odsetek pacjentów z LRD ogółem lub związanym z grypą, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009 i Belshe 1998</i> .....	266
Tabela 83. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO; badanie <i>Vesikari 2006</i> .....	267

Tabela 84. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO (badanie <i>Vesikari 2006</i> ); publikacja <i>Ambrose 2014</i> .	269
Tabela 85. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs PBO (badanie <i>Belshe 1998</i> ); publikacja <i>Belshe 2000a</i> .....	270
Tabela 86. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; pierwszy sezon, po podaniu pierwszej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach).	274
Tabela 87. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; pierwszy sezon, po podaniu drugiej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach).	289
Tabela 88. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs PBO; drugi sezon (dane wykorzystane w metaanalizach).	299
Tabela 89. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 1998</i> .	309
Tabela 90. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 1998</i> ; ocena objawów występujących u pacjentów pomiędzy 0 a 10 dniem po podaniu szczepionki ( <i>Piedra 2002</i> ).	312
Tabela 91. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 1998</i> ; ocena zużycia leków w trakcie 10 dni po podaniu szczepionki ( <i>Belshe 2000a, Piedra 2002</i> ).	313
Tabela 92. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bergen 2004</i> – AEs.	314
Tabela 93. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Breiman 2009</i> – przypadki reakcji na szczepienie.	316
Tabela 94. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bracco 2009</i> – przypadki reakcji na szczepienie.	320
Tabela 95. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bracco 2009</i> – jakiegokolwiek AEs.	324
Tabela 96. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bracco 2009</i> – AEs występujące u $\geq 1\%$ pacjentów.	326
Tabela 97. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Bracco 2009</i> – SAEs.	330
Tabela 98. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Tam 2007</i> – przypadki reakcji na szczepienie.	332
Tabela 99. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006</i> – przypadki reakcji na szczepienie.	337
Tabela 100. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006a</i> – przypadki reakcji na szczepienie.	342
Tabela 101. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006a</i> – klinicznie istotne AEs.	343
Tabela 102. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006a</i> – SAEs.	344
Tabela 103. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Vesikari 2006a</i> – przerwanie leczenia z powodu AEs.	345
Tabela 104. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Zangwill 2001</i> – AEs.	345
Tabela 105. Charakterystyka metodyki badań oceniających porównanie TLAIV vs TIV.	349
Tabela 106. Przepływ pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.	350
Tabela 107. Przyczyny wykluczenia z analizy skuteczności w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.	351
Tabela 108. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV, przy użyciu narzędzia ROB2.	352
Tabela 109. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.	356
Tabela 110. Wyjściowa charakterystyka w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.	359
Tabela 111. Opis interwencji stosowanych w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV.	360

Tabela 112. Liczba i odsetek pacjentów z przypadkiem grypy potwierdzonej wirusologicznie, TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> .....	363
Tabela 113. Liczba i odsetek pacjentów z danym przypadkiem AOM, TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> .....	369
Tabela 114. Liczba i odsetek pacjentów z danym przypadkiem AOM związanym z grypą, TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (publikacja <i>Block 2011</i> ).....	371
Tabela 115. Liczba i odsetek pacjentów z LRD związanymi z grypą, TLAIV vs TIV; badanie <i>Belshe 2007</i> . ....	371
Tabela 116. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i> .....	372
Tabela 117. Ocena efektywności szczepionki, TLAIV vs TIV (badanie <i>Ashkenazi 2006</i> ); publikacja <i>Ambrose 2014</i> . .....	373
Tabela 118. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs TIV; przypadki reakcji na szczepienie po podaniu drugiej dawki (dane wykorzystane w metaanalizach). ....	375
Tabela 119. Ocena bezpieczeństwa w badaniach TLAIV vs TIV; SAEs (dane wykorzystane w metaanalizach). ....	385
Tabela 120. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Ashkenazi 2006</i> – przypadki reakcji na szczepienie u > 1% pacjentów w ciągu 11 dni od szczepienia. ....	386
Tabela 121. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Ashkenazi 2006</i> - przypadki świszczącego oddechu. ....	390
Tabela 122. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Ashkenazi 2006</i> – SAEs. ....	391
Tabela 123. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> - reakcje reaktywności występujące w ciągu 10 dni od szczepienia ( <i>Belshe 2008</i> ). ....	392
Tabela 124. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> – przypadki świszczącego oddechu 42 dni po podaniu szczepionki. ....	396
Tabela 125. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> – przypadki świszczącego oddechu do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki. ....	399
Tabela 126. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> – hospitalizacje do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki. ....	399
Tabela 127. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> – przyczyny hospitalizacji do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki. ....	400
Tabela 128. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Belshe 2007</i> – SAEs do 180 dni po podaniu ostatniej dawki szczepionki. ....	402
Tabela 129. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Hoft 2011</i> – przypadki reaktywności. ....	403
Tabela 130. Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Ilyushina 2015</i> – przypadki reaktywności. ....	404
Tabela 131. Częstość występowania AEs po podaniu szczepionki czterowalentnej na podstawie <i>ChPL Fluenz Tetra 2020</i> .....	407
Tabela 132. Badania w toku oceniające preparat Fluenz Tetra. ....	410
Tabela 133. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Block 2012</i> . ....	453

Tabela 134. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Mallory 2020</i> .....	455
Tabela 135. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Mallory 2018-1/2</i> .....	458
Tabela 136. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Ashkenazi 2006</i> .....	460
Tabela 137. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Belshe 2007</i> .....	463
Tabela 138. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Hoft 2011</i> .....	465
Tabela 139. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Ilyushina 2015</i> .....	467
Tabela 140. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Belshe 1998</i> .....	470
Tabela 141. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Bergen 2004</i> .....	472
Tabela 142. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Bracco 2009</i> .....	474
Tabela 143. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Breiman 2009</i> .....	477
Tabela 144. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Forrest 2008</i> .....	479
Tabela 145. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Tam 2007</i> .....	481
Tabela 146. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Vesikari 2006</i> .....	483
Tabela 147. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Vesikari 2006a</i> .....	486
Tabela 148. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Zangwill 2001</i> .....	488
Tabela 149. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	491
Tabela 150. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	493
Tabela 151. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.....	493
Tabela 152. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.....	494
Tabela 153. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	495
Tabela 154. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	495
Tabela 155. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.....	495
Tabela 156. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.....	496
Tabela 157. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.....	496
Tabela 158. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i> ).....	498
Tabela 159. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i> ).....	499
Tabela 160. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ).....	501
Tabela 161. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	528

Tabela 162. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	529
Tabela 163. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ....	530
Tabela 164. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Block 2012</i> . ....	531
Tabela 165. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Mallory 2020</i> . ....	534
Tabela 166. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Mallory 2018-1/2</i> . ....	538
Tabela 167. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badań na podstawie 5 systemów nadzoru: 2 w Anglii, Szkocja, Walia, Irlandia Północna ( <i>Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019, Pebody 2020</i> ). ....	542
Tabela 168. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badań o hospitalizacji z powodu grypy z 1 rejestru angielskiego ( <i>Respiratory DataMart System</i> ). ....	553
Tabela 169. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>SIVE II</i> . ....	557
Tabela 170. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Baum 2020</i> . ....	559
Tabela 171. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Buchan 2018</i> . ....	561
Tabela 172. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Chung 2019</i> . ....	564
Tabela 173. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>King 2018</i> . ....	567
Tabela 174. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Nohynek 2016</i> . ....	568
Tabela 175. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Ohmit 2016</i> . ....	571
Tabela 176. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Pebody 2017a</i> . ....	574
Tabela 177. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Stuurman 2020</i> . ....	575
Tabela 178. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Baxter 2017</i> . ....	578
Tabela 179. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Caspard 2018</i> . ....	580
Tabela 180. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Cross 2020</i> . ....	582
Tabela 181. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Haber 2015</i> . ....	583
Tabela 182. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Mallory 2018-2/2</i> . ....	585
Tabela 183. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>McNaughton 2016</i> . ....	586
Tabela 184. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Stockwell 2017</i> . ....	588
Tabela 185. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Stockwell 2017a</i> . ....	590
Tabela 186. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Ashkenazi 2006</i> . ....	593
Tabela 187. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Belshe 2007</i> . ....	597
Tabela 188. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Hoft 2011</i> . ....	603
Tabela 189. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Ilyushina 2015</i> . ....	606
Tabela 190. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Belshe 1998</i> . ....	609
Tabela 191. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Bergen 2004</i> . ....	613
Tabela 192. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Bracco 2009</i> . ....	615
Tabela 193. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Breiman 2009</i> . ....	621

---

Tabela 194. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Forrest 2008</i> . .....	623
Tabela 195. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Tam 2007</i> . .....	625
Tabela 196. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Vesikari 2006</i> . .....	629
Tabela 197. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Vesikari 2006a</i> . .....	636
Tabela 198. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Zangwill 2001</i> .....	638

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	76
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>Block 2012</i> i <i>Mallory 2020</i> , QLAIV vs TLAIV.....	83
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>Mallory 2018-1/2</i> , QLAIV vs PBO. ....	100
Wykres 4. Efektywność szczepienia dzieci ogółem z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja 2-17 lat. ....	203
Wykres 5. Efektywność szczepienia dzieci względem szczepu wirusa A/H1N1 pdm09, z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja 2-17 lat.....	204
Wykres 6. Efektywność szczepienia dzieci względem szczepów wirusów linii B, z dopasowaniem względem czynników wyjściowych, populacja 2-17 lat.....	204
Wykres 7. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs PBO, przy użyciu narzędzia ROB2. ....	222
Wykres 8. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Forrest 2008</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	239
Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Forrest 2008</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). ....	239
Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP; dane z prób <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> dla populacji dzieci w wieku $\geq 24$ miesiące), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Forrest 2008</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	240
Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, tylko dzieci w wieku $\geq 24$ miesiące), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	240
Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Forrest 2008</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	242
Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Forrest 2008</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). ....	242



Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	243
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). ....	244
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	244
Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	245
Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> [dzieci w wieku 24-48 mies.]), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	245
Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> [dzieci w wieku 24-48 mies.]), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	246
Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> [dzieci w wieku 24-48 mies.]), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	246
Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> [dzieci w wieku 24-48 mies.]), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	247
Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). ....	248

Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza głównej – populacja PP, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	249
Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT; grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	249
Wykres 25. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 2, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – głównie w populacji ITT; grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	250
Wykres 26. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM w sezonie 1 (wszystkie epizody), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Forrest 2008</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	254
Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	254
Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	255
Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 1 (pierwszy epizod), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	257
Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	257
Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	258
Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 1 (wszystkie epizody), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	259
Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	259

Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM przebiegającego z gorączką w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	260
Wykres 35. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 1 (pierwszy epizod), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). ....	261
Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	262
Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	262
Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 1 (pierwszy epizod), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	263
Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	263
Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (pierwszy epizod, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	263
Wykres 41. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 1 (wszystkie epizody), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> , <i>Belshe 1998</i> , <i>Forrest 2008</i> , <i>Tam 2007</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	264
Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa dwóch dawek szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). ....	265
Wykres 43. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą w sezonie 2 (wszystkie epizody, grupa jednej dawki szczepienia w sezonie 1 z badania <i>Bracco 2009</i> ), populacja PP, TLAIV vs PBO; badania <i>Bracco 2009</i> i <i>Vesikari 2006</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji).....	265
Wykres 44. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009</i> , <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> , <i>Vesikari 2006</i> ). .....	280
Wykres 45. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Belshe 1998</i> , <i>Breiman 2009</i> , <i>Bracco 2009</i> , <i>Tam 2007</i> , <i>Vesikari 2006</i> , <i>Vesikari 2006a</i> ). ....	280

Wykres 46. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	281
Wykres 47. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i> ). .....	281
Wykres 48. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i> ). .....	282
Wykres 49. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	282
Wykres 50. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia aktywności (apatii) w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Belshe 1998, Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	283
Wykres 51. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu głowy w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i> ). .....	283
Wykres 52. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu gardła w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i> ). .....	284
Wykres 53. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i> ). .....	284
Wykres 54. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia dreszczy w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i> ). .....	285
Wykres 55. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu mięśni w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i> ). .....	285
Wykres 56. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i> ). .....	286
Wykres 57. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i> ). .....	286
Wykres 58. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu brzucha w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Belshe 1998, Breiman 2009</i> ). .....	287
Wykres 59. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Belshe 1998, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	287

Wykres 60. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności zastosowania leków przeciwgorączkowych w pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a</i> ).....	288
Wykres 61. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> )..	293
Wykres 62. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia SAEs w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Belshe 1998, Bracco 2009</i> ).....	293
Wykres 63. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	294
Wykres 64. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> )..	294
Wykres 65. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ).....	295
Wykres 66. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ).....	295
Wykres 67. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	296
Wykres 68. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	296
Wykres 69. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	297
Wykres 70. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszonej aktywności (apatii) w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ).....	297
Wykres 71. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> )..	298
Wykres 72. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych w pierwszym sezonie, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Breiman 2009, Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ).....	298
Wykres 73. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	303
Wykres 74. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ).....	303
Wykres 75. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	304

Wykres 76. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ ) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	304
Wykres 77. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki ( $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	305
Wykres 78. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	305
Wykres 79. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	306
Wykres 80. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	306
Wykres 81. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia aktywności (apatii) w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	307
Wykres 82. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	307
Wykres 83. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności zastosowania leków przeciwgorączkowych w drugim sezonie; badania z randomizacją TLAIV vs PBO ( <i>Bracco 2009, Tam 2007, Vesikari 2006</i> ). .....	308
Wykres 84. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających porównanie TLAIV vs TIV, przy użyciu narzędzia ROB2. ....	354
Wykres 85. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	364
Wykres 86. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja ITT z badania <i>Ashkenazi 2006</i> ), TLAIV vs TIV; <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	364
Wykres 87. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja PP z badania <i>Ashkenazi 2006</i> i populacja w wieku 24-35 miesięcy z próby <i>Belshe 2007</i> ), TLAIV vs TIV; <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	364
Wykres 88. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja PP z badania <i>Ashkenazi 2006</i> i populacja w wieku 36-59 miesięcy z próby <i>Belshe 2007</i> ), TLAIV vs TIV; <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	365
Wykres 89. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, szczepy dopasowane (analiza wrażliwości – populacja PP z badania <i>Ashkenazi 2006</i> i populacja w wieku 24-59 miesięcy z próby <i>Belshe 2007</i> ), TLAIV vs TIV; <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	365

Wykres 90. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza główna – populacja PP), TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	366
Wykres 91. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – populacja ITT z badania <i>Ashkenazi 2006</i> ), TLAIV vs TIV; <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	367
Wykres 92. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie w sezonie 1, bez względu na dopasowanie szczepów (analiza wrażliwości – populacja PP z badania <i>Ashkenazi 2006</i> i populacja w wieku 24-59 miesięcy z próby <i>Belshe 2007</i> ), TLAIV vs TIV; <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	367
Wykres 93. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AOM związanego z grypą (szczepy dopasowane); TLAIV vs TIV; badania <i>Ashkenazi 2006</i> i <i>Belshe 2007</i> (metaanaliza odwrotnych wariacji). .....	370
Wykres 94. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kataru, po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i> ). .....	378
Wykres 95. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i> ). .....	378
Wykres 96. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i> ). .....	379
Wykres 97. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia kaszlu po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i> ). .....	379
Wykres 98. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obniżenia apetytu po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i> ). .....	380
Wykres 99. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia aktywności (ospałości) po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i> ). .....	380
Wykres 100. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia drażliwości po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i> ). .....	381
Wykres 101. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu brzucha po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i> ). .....	381
Wykres 102. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i> ). .....	382
Wykres 103. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu gardła po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i> ). .....	382
Wykres 104. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólu głowy po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006</i> , <i>Belshe 2007</i> ). .....	383



---

Wykres 105. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia dreszczy po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i> ).....	383
Wykres 106. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia bólów mięśni po podaniu drugiej dawki; badania z randomizacją TLAIIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i> ).....	384
Wykres 107. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia SAEs; badania z randomizacją TLAIIV vs TIV ( <i>Ashkenazi 2006, Belshe 2007</i> ).....	386



## Piśmiennictwo

- Ambrose 2010** Ambrose CS, Levin MJ, Bleshe RB. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 5(2), 67–75.
- Ambrose 2014** Ambrose CS, Antonova EN. The healthcare and societal burden associated with influenza in vaccinated and unvaccinated European and Israeli children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(4):569-575
- Ambrose 2014a** Ambrose CS, Wu X, Caspard H, Belshe RB. Efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza illness in children as a function of illness severity. *Vaccine* 2014
- Andersohn 2014** Andersohn F, Bornemann R, Damm O, et al. Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine – analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. *GMS Health Technology Assessment* 2014, Vol. 10
- 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/>
- APD Fluenz Tetra 2021** [redacted] Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted]. Analiza Problemu decyzyjnego. Kraków 2021
- Ashkenazi 2006** Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, Biolek J, Kuhr J, Bujnowski T, Desgrandchamps D, Cheng SM, Skinner J, Gruber WC, Forrest BD. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(10):870-879
- Bandell 2015** Bandell AR, Simoes EA. Live attenuated influenza vaccine tetravalent: a clinical review. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(7):963-973.
- Basha 2011** Basha S, Hazenfeld S, Brady RC, Subbramanian RA. Comparison of antibody and T-cell responses elicited by licensed inactivated- and live-attenuated influenza vaccines against H3N2 hemagglutinin. *Hum Immunol*. 2011;72:463-469
- Baum 2017** Baum U, Syrjänen R, Ikonen N, Haveri A, Jokinen J, Nohynek H, et al. Mid- and end-season 2016/17 vaccine effectiveness of the live attenuated influenza vaccine among two-year-old children in Finland. *ESPID 2017*, Madrid, Spain
- Baum 2020** Baum U, Kulathinal S, Auranen K, Nohynek H. Effectiveness of 2 Influenza Vaccines in Nationwide Cohorts of Finnish 2-Year-Old Children in the Seasons 2015-2016 Through 2017-2018. *Clin Infect Dis* 2020; 71(8):e255-e261
- Baxter 2017** Baxter R, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Caspard H, Ambrose CS. Safety of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in subjects aged 2–49 years. *Vaccine* 2017; 35(9):1254-1258
- Belshe 1998** Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *New England journal of medicine* 1998; 338(20):1405-1412
- Belshe 2000** Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *Journal of pediatrics* 2000; 136(2):168-175
- Belshe 2000a** Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5 Suppl):S66-71

- Belshe 2000b** Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, Treanor J, Zangwill K, Hayden FG, Bernstein DI, Kotloff K, King J, Piedra PA, Block SL, Yan L, Wolff M. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis*. 2000;181:1133-1137
- Belshe 2007** Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356(7):685-696
- Belshe 2008** Belshe RB, Ambrose CS, Yi T. Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2-7 years of age. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 4:D10-6
- Bergen 2004** Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, Walker R, Hessel C, Cordova J, Mendelman PM. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(2 SUPPL.):138-144
- Beyer 2002** Beyer W E P, Palache A M, De Jong J C, Osterhaus Adme. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy: a meta-analysis. *Vaccine* 2002; 20(9-10):1340-1353.
- Black 2011** Black S, Nicolay U, Vesikari T, Knuf M, Del Giudice G, Della Cioppa G, Tsai T, Clemens R, Rappuoli R. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:1081-1085
- Block 2009** Block SL, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of a single dose of live attenuated influenza vaccine in previously unvaccinated children: a post hoc analysis of three studies of children aged 2 to 6 years. *Clin Ther* 2009; 31(10):2140-2147
- Block 2011** Block SL, Heikkinen T, Toback SL, Zheng W, Ambrose CS. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(3):203-207
- Block 2012** Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(7):745-751
- Boddington 2019** Boddington N L, Warburton F, Zhao H, Andrews N, Ellis J, Donati M, Pebody R G. Influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children in England in the 2015-2016 influenza season - a test-negative case-control study. *Epidemiol Infect* 2019; 147:e201
- Bracco 2009** Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, Small MG, Gruber WC, Forrest BD. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(5):365-371
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Breiman 2009** Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, Lagos R, Borja-Tabora C, Lanata CF, Londoño JA, Lum LC, Rappaport R, Razmpour A, et al. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine* 2009; 27(40):5472-5479
- Breteler 2013** Breteler JK, Tam JS, Jit M, et al. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 31 (2013) 5168–5177
- Brooks 2016** Brooks WA, Zaman K, Lewis KD J, et al. Efficacy of a Russian-backbone live attenuated influenza vaccine among young children in Bangladesh: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Global Health* 2016;4(12):e946–54
- Buchan 2018** Buchan S A, Booth S, Scott A N, Simmonds K A, Svenson L W, Drews S J, Russell M L, Crowcroft N S, Loeb M, Warshawsky B F, Kwong J C. Effectiveness of Live Attenuated vs

- Inactivated Influenza Vaccines in Children During the 2012-2013 Through 2015-2016 Influenza Seasons in Alberta, Canada: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) Study. *JAMA Pediatr* 2018; 172(9):e181514
- Caspard 2016** Caspard H, Gaglani M, Clipper L, et al. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2–17 years of age in 2013–2014 in the United States. *Vaccine* 2016; 34:77–82.
- Caspard 2016a** Caspard H, Heikkinen T, Belshe RB, Ambrose CS. A systematic review of the efficacy of live attenuated influenza vaccine upon revaccination of children. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(7):1721-1727
- Caspard 2017** Caspard H, Mallory RM, Yu J, Ambrose CS. Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015-2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(3):ofx111
- Caspard 2018** Caspard H, Steffey A, Mallory RM, Ambrose CS. Evaluation of the safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children and adolescents with asthma and high-risk conditions: a population-based prospective cohort study conducted in England with the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open* 2018; 8(12):e023118
- ChPL Fluenz Tetra 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluenz Tetra® z dnia 6 sierpnia 2020 roku. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluenz-tetra> Data ostatniego dostępu: 22.03.2021
- Chung 2016** Chung JR, Flannery B, Thompson MG, et al. Seasonal Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153279
- Chung 2019** Chung J R, Flannery B, Ambrose C S, Begue R E, Caspard H, DeMarcus L, Fowlkes A L, Kersellius G, Steffens A, Fry A M. Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness. *Pediatrics* 2019
- Clements 1995** Clements ML, Makhene MK, Karron RA, et al. Effective immunization with live attenuated influenza A virus can be achieved in early infancy. *JID* 1996; 173 (January)
- Clover 1991** Clover RD, Crawford S, Glezen WP, Taber LH, Matson CC, Couch RB. Comparison of heterotypic protection against influenza A/Taiwan/86 (H1N1) by attenuated and inactivated vaccines to A/Chile/83-like viruses. *J Infect Dis* 1991;163:300–4.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Cost 2014** Cost AA, Hiser MJ, Hu Z, et al. Brief report: mid-season influenza vaccine effectiveness estimates for the 2013-2014 influenza season. *MSMR* 2014; 21:15–7
- Cross 2020** Cross J W, Joy M, McGee C, Akinyemi O, Gatenby P, de Lusignan S. Adverse events of interest vary by influenza vaccine type and brand: Sentinel network study of eight seasons (2010-2018). *Vaccine* 2020; 38(22):3869-3880
- DeMarcus 2016** DeMarcus LS, Parms TA, Thervil JW. The DoD global, laboratory-based, influenza surveillance program: summary for the 2013-2014 influenza season. *MSMR*. 2016;23(3):2-5
- DiazGranados 2012** DiazGranados AC, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: A systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine* 31 (2012) 49-57.
- Edwards 1994** Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer Jr WD, Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68–76.
- Eichner 2014** Eichner M, Schwehm M, Hain J, Uphoff H, Salzberger B, Knuf M, Schmidt-Ott R. 4Flu - an individual based simulation tool to study the effects of quadrivalent vaccination on seasonal influenza in Germany. *BMC Infect Dis* 2014; 14:365; PMID:24993051; <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-365>

- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014. 21 July 2016.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 25.01.2019
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on Influenza vaccines – Quality module. EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1 20 July 2017.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 23.01.2019
- EMA 2021** Fluenz Tetra. Influenza vaccine (live attenuated, nasal)  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluenz-tetra>  
Data ostatniego dostępu: 23.03.2021 r
- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>  
Data ostatniego dostępu: 23.03.2021 r.
- Falkenhorst 2013** Flakenhorst G, Harder T, Remies.hmidt C, et al. Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany. Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:1557–1564.
- 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: 25.01.2019
- FDA 2021** <https://www.fda.gov/>  
Data ostatniego dostępu: 23.03.2021 r.
- FDA 2021a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>  
Data ostatniego dostępu: 23.03.2021 r.
- Feldman 1985** Feldman S, Wright PF, Webster RG, Roberson PK, Mahoney J, Thompson J, et al. Use of influenza A virus vaccine in seronegative children: live cold-adapted versus inactivated whole virus. J Infect Dis 1985;152:1212–8.
- Flannery 2016** Flannery B, Chung J. Influenza vaccine effectiveness, including LAIV vs IIV in children and adolescents, US Flu VE Network, 2015–16. In: Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Meeting, June 22–23, 2016; Atlanta, GA. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2016-06/influenza-05-flannery.pdf>. Accessed 26 April 2017.
- Flannery 2019** Flannery B, Chung JR, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ, et al. Influenza vaccine effectiveness in the United States during the 2016–2017 season. Clin Infect Dis 2019;68:1798–806
- Fleming 2006** Fleming DM, Crovari P, Wahn U, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Live Attenuated Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent, With Trivalent Inactivated Influenza Virus Vaccine in Children and Adolescents With Asthma. Pediatr Infect Dis J 2006;25: 860 – 869

- Forrest 2008** Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rappaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(7):1042-1053
- Fowlkes 2015** Fowlkes A, Steffens A, Temte J, et al; Influenza Incidence Surveillance Project Working Group. Incidence of medically attended influenza during pandemic and post-pandemic seasons through the Influenza Incidence Surveillance Project, 2009-13. *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):709-718
- Gaglani 2016** Gaglani M, Pruszynski J, Murthy K, Clipper L, Robertson A, Reis M, Chung JR, Piedra PA, Avadhanula V, Nowalk MP, Zimmerman RK, Jackson ML, Jackson LA, Petrie JG, Ohmit SE, Monto AS, McLean HQ, Belongia EA, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness Against 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Differed by Vaccine Type During 2013-2014 in the United States. *J Infect Dis* 2016; 213(10):1546-1556
- Gerlier 2016** Gerlier L, Lamotte M, Dos Santos Mendes S, Damm O, Schwehm M, Eichner M. Estimates of the public health impact of a pediatric vaccination program using an intranasal tetravalent live-attenuated influenza vaccine in Belgium. *Paediatr Drugs* 2016; 18:303-18; PMID:27272706; <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0180-6>
- Grohskopf 2018** Grohskopf LA, Sokolow LZ, Fry AM, Walter EB, Jernigan DB. Update: ACIP Recommendations for the Use of Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV4) — United States, 2018–19 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:643–645. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6722a5>.
- Grohskopf 2018a** Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018–19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2018;67(No. RR-3):1–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6703a1>
- Gruber 1990** Gruber WC, Taber LH, Glezen WP, Clover RD, Abell TD, Demmler RW, et al. Live attenuated and inactivated influenza vaccine in school-age children. *Am J Dis Child* 1990;144:595–600.
- Gruber 1994** Gruber WC, Campbell PW, Thompson JM, Reed GW, Roberts B, Wright PF. Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in cystic fibrosis patients and their families: results of a 3-year study. *J Infect Dis* 1994;169:241–7.
- Gruber 1996** Gruber WC, Belshe RB, King JC, Treanor JJ, Piedra PA, Wright PF, et al. Evaluation of live attenuated influenza vaccines in children 6–18 months of age: safety, immunogenicity, and efficacy. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Vaccine and Treatment Evaluation Program and the Wyeth-Ayerst ca Influenza Vaccine Investigators Group. *J Infect Dis* 1996;173(6):1313–9.
- Haber 2015** Haber P, Moro PL, Cano M, Lewis P, Stewart B, Shimabukuro TT. Post-licensure surveillance of quadrivalent live attenuated influenza vaccine United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 2013-June 2014. *Vaccine* 2015; 33(16):1987-1992
- 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
- Heikkinen 2013** Heikkinen T, Block SL, Toback SL, Wu X, Ambrose CS. Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(6):669-674
- Helmeke 2015** Helmeke C. [Effektivität der Influenza-Impfstoffe bei Kindern in Sachsen-Anhalt und Niedersachsen 2015/16]. Available at: [http://www.verbraucherschutz.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Politik\\_und\\_Verwaltung/MS/LAV\\_Verbraucherschutz/hygiene/influenza/Effektivitaet\\_der\\_Influenzaimpfstoffe\\_2015-16.pdf](http://www.verbraucherschutz.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Politik_und_Verwaltung/MS/LAV_Verbraucherschutz/hygiene/influenza/Effektivitaet_der_Influenzaimpfstoffe_2015-16.pdf). Accessed 15 February 2017.

- Helmeke 2017** Helmeke C. [Effektivität der Influenza-Impfstoffe bei Kindern in Sachsen-Anhalt und Niedersachsen 2016/17]. 2017. Available from: [https://verbraucherschutz.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Politik\\_und\\_Verwaltung/MS/LAV\\_Verbraucherschutz/hygiene/influenza/Effektivitaet\\_der\\_Influenzaimpfstoffe\\_2016-17.pdf](https://verbraucherschutz.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Politik_und_Verwaltung/MS/LAV_Verbraucherschutz/hygiene/influenza/Effektivitaet_der_Influenzaimpfstoffe_2016-17.pdf)
- 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](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Hoberman 2003** Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003;290 (12):1608–16.
- Hoft 2011** Hoft DF, Babusis E, Worku S, Spencer CT, Lottenbach K, Truscott SM, Abate G, Sakala IG, Edwards KM, Buddy Creech C, et al. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children. *Journal of infectious diseases* 2011; 204(6):845-853
- Ilyushina 2015** Ilyushina NA, Haynes BC, Hoen AG, Khalekov AM, Housman ML, Brown EP, Ackerman ME, Treanor JJ, Luke CJ, Subbarao K, et al. Live attenuated and inactivated influenza vaccines in children. *Journal of infectious diseases* 2015; 211(3):352-360
- Jackson 2017** Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, Phillips CH, Benoit J, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ, Galgani M, Murthy K, Zimmerman R, Nowalk MP, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015–2016 Season. *N Engl J Med*. 2017 August 10; 377(6): 534–543. doi:10.1056/NEJMoa1700153
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jamotte 2016** Jamotte A, Chong CF, Manton A, Macabeo B, Toumi M. Impact of quadrivalent influenza vaccine on public health and influenzarelated costs in Australia. *BMC Public Health* 2016; 16:630; PMID:27449665; <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3297-1>
- Jang 2012** Jang YH, Seong B-L. Principles underlying rational design of live attenuated influenza vaccines. *Clin Exp Vaccine Res*. 2012; 1(1): 35–49.
- Jefferson 2018** Jefferson T, Rivetti A, Pietrantoni D, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004879
- Jianping 1999** Jianping H, Xin F, Changshun L, Bo Z, Linxiu G, Wei X, et al. Assessment of effectiveness of Vaxigrip. *Vaccine* 1999;17(Suppl. 1):S57–8.
- Johnson 1985** Johnson Jr PR, Feldman S, Thompson JM, Wright PF. Comparison of long-term systemic and secretory antibody responses in children given live, attenuated, or inactivated influenza A vaccine. *J Med Virol* 1985;17:325–35.
- Khan 1996** Khan AS, Polezhaev F, Vasiljeva R, Drinevsky V, Buffington J, Gary H, et al. Comparison of US inactivated split-virus and Russian live attenuated, cold-adapted trivalent influenza vaccines in Russian schoolchildren. *Journal of Infectious Diseases* 1996;173(2):453–6.
- King 1987** King Jr JC, Gross PA, Denning CR, Gaerlan PF, Wright PF, Quinnan Jr GV. Comparison of live and inactivated influenza vaccine in high risk children. *Vaccine* 1987;5:234–8.
- King 2018** King JP, McLean HQ, Meece JK, Levine MZ, Spencer SM, Flannery B, Belongia EA. Vaccine failure and serologic response to live attenuated and inactivated influenza vaccines in children during the 2013-2014 season. *Vaccine* 2018; 36(9):1214-1219
- Kosalaraksa 2015** Kosalaraksa P, Jeanfreau R, Frenette L, Drame M, Madariaga M, Innis BL, et al. AS03B-adjuvanted H5N1 influenza vaccine in children 6 months through 17 years of age: a phase 2/3 randomized, placebo-controlled, observer-blinded trial. *Journal of Infectious Diseases* 2015;211(5): 801–10.



- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Lum 2010** Lum LC, Borja-Tabora CF, Breiman RF, Vesikari T, Sablan BP, Chay OM, et al. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine* 2010;28(6):1566–74.
- 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).  
Dostępne online pod adresem: <http://www.klrwp.pl/strona/226/profilaktyka-ileczenie-grypy-2016/pl>  
Data ostatniego dostępu: 25.01.2019
- Mallory 2018** Mallory R M, Yu J, Kameo S, Tanaka M, Rito K, Itoh Y, Dubovsky F. The safety and efficacy of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in Japanese children aged 2–18 years: results of two phase 3 studies. *Influenza and other Respiratory Viruses* 2018; 12(4):438–445
- Mallory 2020** Mallory R M, Nyborg A, Kalyani R N, Yuan Y, Block S L, Dubovsky F. A study to evaluate the immunogenicity and shedding of live attenuated influenza vaccine strains in children 24–<48 months of age. *Vaccine* 2020; 38(5):1001–1008
- Mallory 2020a** Mallory R M, Bandell A, Ambrose C S, Yu J. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of LAIV4 and IIV in children aged 6 months to 17 years during the 2016–2017 season. *Vaccine* 2020; 38(18):3405–3410.
- Marchisio 2002** Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, Gironi S, Esposito S, Lambertini L, et al. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35(2): 168–74.
- McLean 2017** McLean HQ, Caspard H, Griffin MR, Poehling KA, Gaglani M, Belongia EA, Talbot HK, Peters TR, Murthy K, Ambrose CS. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children during the 2014–2015 season. *Vaccine* 2017; 35(20):2685–2693
- McNaughton 2016** McNaughton R, Lynn E, Osborne V, Coughtrie A, Layton D, Shakir S. Safety of Intranasal Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (QLAIV) in Children and Adolescents: A Pilot Prospective Cohort Study in England. *Drug Saf* 2016; 39(4):323–333
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Nohynek 2016** Nohynek H, Baum U, Syrjanen R, Ikonen N, Sundman J, Jokinen J. Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds - a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16. *Euro Surveill* 2016; 21(38)

- Norhayati 2017** Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No.: CD010089.
- Ohmit 2016** Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, et al. Substantial influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2013–2014 influenza season, when 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus predominated. *J Infect Dis* 2016; 213:1229–36
- Osterholm 2012** Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 36–44
- Ozgur 2006** Ozgur SK, Beyazova U, Kemaloglu YK, Maral I, Sahin F, Camurdan AD, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2006;25(5):401–4.
- Pebody 2015** Pebody R, Warburton F, Andrews N, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 end of season results. *Euro Surveill* 2015; 20: doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.36.30013.
- Pebody 2015** Pebody R, Warburton F, Andrews N, Ellis J, von Wissmann B, Robertson C, Yonova I, Cottrell S, Gallagher N, Green H, Thompson C, Galiano M, Marques D, Gunson R, Reynolds A, Moore C, Mullett D, Pathirannehelage S, Donati M, Johnston J, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 end of season results. *Euro Surveill* 2015; 20(36)
- Pebody 2016** Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Johnston J, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Byford R, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Pathirannehelage S, Donati M, Moore C, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. *Euro Surveill* 2016; 21(38)
- Pebody 2017** Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Correa A, Moore C, Sartaj M, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. End-of-season influenza vaccine effectiveness in adults and children, United Kingdom, 2016/17. *Euro Surveill* 2017; 22(44)
- Pebody 2017a** Pebody R, Sile B, Warburton F, Sinnathamby M, Tsang C, Zhao H, Ellis J, Andrews N. Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season. *Euro Surveill* 2017; 22(4)
- Pebody 2019** Pebody R, Djennad A, Ellis J, Andrews N, Marques D F P, Cottrell S, Reynolds A J, Gunson R, Galiano M, Hoschler K, Lackenby A, Robertson C, O'Doherty M, Sinnathamby M, Panagiotopoulos N, Yonova I, Webb R, Moore C, Donati M, Sartaj M, Shepherd S J, McMenamin J, de Lusignan S, Zambon M. End of season influenza vaccine effectiveness in adults and children in the United Kingdom in 2017/18. *Euro Surveill* 2019; 24(31)
- Pebody 2020** Pebody R G, Whitaker H, Ellis J, Andrews N, Marques D F P, Cottrell S, Reynolds A J, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Lackenby A, Robertson C, O'Doherty M G, Owens K, Yonova I, Shepherd S J, Moore C, Johnston J, Donati M, McMenamin J, de Lusignan S, Zambon M. End of season influenza vaccine effectiveness in primary care in adults and children in the United Kingdom in 2018/19. *Vaccine* 2020; 38(3):489-497
- Pebody 2020a** Pebody R G, Zhao H, Whitaker H J, Ellis J, Donati M, Zambon M, Andrews N. Effectiveness of influenza vaccine in children in preventing influenza associated hospitalisation, 2018/19, England. *Vaccine* 2020; 38(2):158-164



- PHE 2018** Public Health England 2018. Influenza vaccine effectiveness (VE) in adults and children in primary care in the United Kingdom (UK): provisional end-of season results 2017-18
- Piedra 2002** Piedra PA, Yan L, Kotloff K, Zangwill K, Bernstein DI, King J, Treanor J, Munoz F, Wolff M, Cho I, et al. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics* 2002; 110(4):662-672
- Poehling 2018** Poehling KA, Caspard H, Peters TR, Belongia EA, Congeni B, Gaglani M, Griffin MR, Irving SA, Kavathekar PK, McLean HQ, Naleway AL, Ryan K, Keipp Talbot H, Ambrose CS. 2015-2016 vaccine effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children in the United States. *Clin Infect Dis* 2018; 66(5):665-672
- Ray 2017** Ray R, Santos GD, Buck PO, et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. *HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS* 2017, VOL. 13, NO. 7, 1640–1652.
- Rudenko 1993** Rudenko LG, Slepushkin AN, Monto AS, Kendal AP, Grigorieva EP, Burtseva EP, et al. Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia. *Journal of Infectious Diseases* 1993;168(4):881–7.
- Rudenko 1996** Rudenko LG, Lonskaya NI, Klimov AI, Vasileva RI, Ramirez A. Clinical and epidemiological evaluation of a live, cold-adapted influenza vaccine for 3–14-year-olds. *Bulletin of the World Health Organization* 1996;74(1):77–84.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Simpson 2020** Simpson C R, Lone N I, Kavanagh K, Englishby T, Robertson C, McMenamin J, Von Wissman B, Vasileiou E, Butler C C, Ritchie L D, Gunson R, Schwarze J, Sheikh A. Vaccine effectiveness of live attenuated and trivalent inactivated influenza vaccination in 2010/11 to 2015/16: The sive ii record linkage study. *Health Technology Assessment* 2020; 24(67):1-92
- Skowronski 2016** Skowronski D. Live attenuated influenza vaccine (LAIV) vs. inactivated influenza vaccine (IIV): summary of effectiveness evidence since 2009. In: National Advisory Committee on Immunization (NACI) International Working Group; February 10–11, 2016; Ottawa, Ontario
- Skowronski 2017** Skowronski DM. Personal communication. 2017
- Slepushkin 1993** Slepushkin AN, Obrosova-Serova NP, Burtseva EI, Rudenko LG, Govorkova EA, Vartanyan RV, et al. Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren in Russia: I. Safety and efficacy in two Moscow schools, 1987/88. *Vaccine* 1993;11(3):323–8.
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stockwell 2017** Stockwell MS, Broder KR, Lewis P, Jakob K, Iqbal S, Fernandez N, Sharma D, Barrett A, La-Russa P. Assessing fever frequency after pediatric live attenuated versus inactivated influenza vaccination. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6(3):e7-e14
- Stockwell 2017a** Stockwell MS, Marchant CD, Wodi AP, Barnett ED, Broder KR, Jakob K, Lewis P, Kattan M, Rezendes AM, Barrett A, Sharma D, Fernandez N, LaRussa P. A multi-site feasibility study

- to assess fever and wheezing in children after influenza vaccines using text messaging. *Vaccine* 2017; 35(50):6941-6948
- Stuurman 2020** Stuurman A L, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine* 2020; 38(41):6455-6463
- Tam 2007** Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, Lee BW, Qian Y, Samakoses R, Lolekha S, et al. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatric infectious disease journal* 2007; 26(7):619-628
- Treanor 1999** Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, Belshe R, Newman F, Iacuzio D, Wittes J, Bryant M. Evaluation of trivalent, live, coldadapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine*. 1999;18:899-906
- Uhart 2016** Uhart M, Bricout H, Clay E, Largeron N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:2259-68; PMID:27166916; <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1180490>
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa  
Dostęp on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>  
Data ostatniego dostępu: 23.03.2021 r.
- Valdin 2017** Valdin H L, Begue R E. Influenza vaccines effectiveness 2013-14 through 2015-16, a test-negative study in children. *Vaccine* 2017; 35(33):4088-4093
- Vesikari 2006** Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006; 118(6):2298-2312
- Vesikari 2006a** Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainionpää R, Salmi A, Saville MK, Cho I, Razmpour A, Rappaport R, et al. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatric infectious disease journal* 2006; 25(7):590-595
- VigiAccess 2021** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 23.03.2021 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.  
Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- Wu 2010** Wu J, Xu F, Lu L, et al. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in Beijing. *New England Journal of Medicine* 2010;363(25):2416-23
- Zangwill 2001** Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, Marcy SM, Partridge S, Chiu CY, Jing J, Chang SJ, Cho I, Ward JI. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(8):740-746
- Zimmerman 2016** Zimmerman RK, Nowalk M P, Chung J, Jackson M L, Jackson L A, Petrie J G, Monto A S, McLean H Q, Belongia E A, Gaglani M, Murthy K, Fry A M, Flannery B. 2014-2015 Influenza

---

Vaccine Effectiveness in the United States by Vaccine Type. Clin Infect Dis 2016;  
63(12):1564-1573