

# Analiza Problemu Decyzyjnego

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

w zapobieganiu grypie

## Wykonawca

---

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

## Autorzy

---

[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 6 marca 2021 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Opis problemu zdrowotnego.....	18
2.1 Grypa (ICD-10: J09, J10, J11).....	18
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	19
2.3 Rozpoznanie .....	22
2.1 Obraz kliniczny.....	24
2.2 Przebieg naturalny i rokowanie .....	25
2.3 Epidemiologia .....	27
2.4 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz wpływ na jakość życia .....	30
2.5 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ).....	32
2.6 Profilaktyka i leczenie grypy.....	34
2.6.1 Profilaktyka grypy.....	34
2.6.2 Leczenie grypy.....	40
2.6.3 Wytyczne praktyki klinicznej .....	40
2.6.4 Wytyczne kliniczne krajowe .....	41
2.6.4.1 <i>Polskie Towarzystwo Pneumonologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Pediatryczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy .....</i>	41
2.6.4.2 Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce .....	43
2.6.4.1 <i>Stanowisko ekspertów FluForum .....</i>	44
2.6.4.2 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne .....	44
2.6.5 Wytyczne kliniczne zagraniczne .....	44
2.6.5.1 World Health Organisation .....	44
2.6.5.2 Advisory Committee on Immunization Practices .....	45
2.6.5.3 American Academy of Pediatrics .....	46
2.6.5.4 National Advisory Committee on Immunization.....	47
2.6.5.5 Joint Committee on Vaccination and Immunisation.....	49

2.6.5.6	Public Health England - Green Book .....	49
2.6.5.7	Australian Technical Advisory Group on Immunization .....	51
2.6.5.8	Global Initiative for Asthma .....	52
2.6.6	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych .....	52
2.6.7	Refundacja w Polsce .....	54
3	Wybór populacji docelowej .....	58
4	Liczebność populacji docelowej .....	61
5	Opis ocenianej interwencji – Fluenz Tetra .....	62
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego .....	62
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	65
6	Rekomendacji agencji HTA .....	66
6.1	Rekomendacje AOTMiT .....	66
6.2	Rekomendacje zagraniczne .....	66
7	Dobór komparatorów .....	68
8	Dobór punktów końcowych .....	71
9	Zakres analiz .....	74
9.1	Analiza kliniczna .....	74
9.2	Analiza ekonomiczna .....	77
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	78
10	Załączniki .....	79
10.1	Opis komparatora – VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, inaktywowana, do wstrzykiwań) .....	79
10.1	Obecny sposób finansowania komparatora .....	82
10.2	Opis komparatora – Influvac (szczepionka przeciw grypie trójwalentna, inaktywowana, do wstrzykiwań) .....	83
10.3	Obecny sposób finansowania komparatora .....	85
10.4	Szczepionki refundowane w Polsce w zapobieganiu grypy .....	86
10.5	Klasyfikacja siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych .....	88
10.5.1	<i>Kolegium Lekarzy Rodzinnych</i> .....	88
10.5.2	<i>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne</i> .....	88
10.6	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	89
	Piśmiennictwo .....	90

---

Spis Tabel .....	96
Spis Wykresów .....	98

## Wykaz skrótów

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

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

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PI-COS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Fluenz Tetra®, czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie we wskazaniu zapobieganie grypie

### Problem zdrowotny

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie zachorowania na grypę jest wirus grypy, należący do RNA wirusów. Spośród wirusów wywołujących zakażenia, epidemiczne zachorowania wywołują typy A i B. Grypę sezonową wywołują najczęściej typ A (podtypy H1N1, H3N2 lub H1N2), a w mniejszym stopniu wirus grypy B (linie genetyczne Yamagata i Victoria).

Okres dzieciństwa wiąże się z największym ryzykiem wystąpienia grypy o ciężkim przebiegu i powikłań pogrypowych. Bardzo wysoka częstość występowania zakażeń na grypę u dzieci związana jest z brakiem pamięci immunologicznej dotyczącej wirusów grypy krążących w populacji we wcześniejszych sezonach epidemicznych oraz z dużą łatwością rozprzestrzeniania się wirusa w skupiskach dziecięcych. Do

najczęstszych powikłań grypy należą choroby dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli i zapalenie oskrzelików), w tym niewydolność oddechowa. Mogą wystąpić również objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, zapalenie mózgu, encefalopatia – najczęściej u dzieci <10. r.ż.).

Grypa, jako jedna z najczęściej występujących wirusowych chorób zakaźnych, związana jest z dużym obciążeniem społecznym. Oceniając wpływ zachorowania na grypę na koszty ponoszone przez płatnika publicznego i społeczeństwo należy wziąć pod uwagę zarówno koszty bezpośrednie, jak i koszty pośrednie, do których zaliczane są: koszty nieobecności pracownika z powodu grypy i powikłań (w tym zaostrzenia chorób przewlekłych z powodu zakażenia wirusem grypy), koszty nieobecności pracownika z powodu grypy u innej osoby (najczęściej dziecka) i konieczności sprawowania opieki nad tą osobą oraz koszty obniżonej wydajności pracy chorego na grypę, który jest obecny w miejscu pracy. Zachorowanie na grypę przyczynia się również do obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem. W sytuacji, gdy pacjentem jest dziecko znaczące obniżenie HRQoL dotyczy nie tylko samego chorego, ale w znacznym stopniu także jego rodziców.

Krajowe dane dotyczące liczby zachorowań, podejrzeń zachorowań na grypę oraz zgonów z powodu grypy publikowane są przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Państwowy Zakład Higieny. Najwyższe wartości zapadalności i zachorowalności w skali kraju obserwuje się wśród dzieci, szczególnie najmłodszych – w wieku do 5 lat. Zapadalność w tej grupie wieku w niektórych latach bywa nawet pięciokrotnie wyższa niż w całej populacji. W grupie dzieci i młodzieży w wieku 5-14 lat zapadalność jest z reguły o połowę niższa, ale przewyższa znacznie



zapadalność wśród starszej młodzieży i dorosłych. W ostatnich dwu dekadach zachorowania dzieci i młodzieży do lat 14 stanowią od 25% do 55% ogółu zachorowań na grypę i choroby grypopodobne rejestrowanych w skali roku.

Szczepienia ochronne stanowią najważniejszą i najskuteczniejszą formę ochrony przed zachorowaniem na grypę i jej ciężkim przebiegiem i powikłaniami. Ta forma profilaktyki powinna być szczególnie istotna w tym sezonie z uwagi na ryzyko nałożenia się infekcji wirusem grypy i koronawirusem SARS-CoV2. Objawowy COVID-19 rzadko dotyczy dzieci i młodzieży, podczas gdy zachorowania na grypę w tej grupie obciążone są wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu. Wydaje się, że do czasu upowszechnienia szczepienia na COVID-19 najlepszą drogą zapobiegania zakażenia wirusem SARS-CoV2 jest ograniczenie kontaktów społecznych, podczas gdy w przypadku grypy są nią szczepienia ochronne. Zwiększenie odsetka szczepionych na grypę osób uprości diagnostykę różnicową grypy od COVID-19 i bezpośrednio wpłynie na ciężkich komplikacji i liczbę hospitalizacji, co pozwoli utrzymać wydajność systemu opieki zdrowotnej w czasie pandemii COVID-19.

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.

## Populacja docelowa

Rozważając niezaspokojone potrzeby zdrowotne w polskich warunkach refundacyjnych

polskiej, populację wnioskowaną stanowić będą [REDAKTOWANO] bez przeciwwskazań do szczepień, jako iż ta grupa wiekowa całkowicie pozbawiona jest dostępu do refundowanego szczepienia przeciw grypie. Finansowanie w tej podgrupie szczepionki pozwalającej ma łatwą i bezbolesną aplikację może nie tylko zapewnić odporność indywidualną, ale również dzięki poprawie wyszczepialności wpłynąć na rozwój odporności zbiorowiskowej w populacji. Ze względu jednak na kryteria wiekowe sztucznie warunkowane kryteriami refundacyjnymi, aby nadmiernie nie ograniczać dostępności danych klinicznych, należy dopuścić badania w populacji dzieci i młodzieży w zakresie wiekowym zgodnym z kryteriami rejestracyjnymi, wyróżniając wyniki w docelowej populacji wiekowej, jeżeli będą dostępne.

## Oceniana interwencja

Produkt leczniczy Fluenz Tetra® jest szczepionką żywą, atenuowaną, czterowalentną (QLAIV). W Stanach Zjednoczonych i Kanadzie szczepionka ta sprzedawana jest pod nazwą handlową Flumist Qadivalent®.

Szczepki wirusa grypy w produkcie leczniczym Fluenz Tetra® są przystosowane do warunków niskiej temperatury (z ang. *cold-adapted*), wrażliwe na temperaturę (z ang. *temperature-sensitive*) oraz atenuowane (z ang. *attenuated*) – pozbawione zjadliwości dla człowieka. Dzięki temu replikują się one w nosogardzieli, a nie podlegają replikacji w dolnych drogach oddechowych. Szczepionki tego typu indukują dłuższy okres trwania odporności oraz wyższą krzyżową odporność w porównaniu ze szczepionkami inaktywowanymi.

Szczepionki żywe atenuowane podaje się donosowo, w przeciwieństwie do szczepionek inaktywowanych podawanych we wstrzyknięciach. Zastosowanie takiej drogi umożliwi także tych osób, które z uwagi na obawę przed bólem związanym z podaniem we wstrzyknięciu nie zdecydowałyby się na szczepienie.

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.

### Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Autorzy odnalezionych wytycznych, zarówno krajowych jak i zagranicznych, zgodnie zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań w wieku od 6. miesiąca życia. Zdaniem większości towarzystw preferowanym wyborem są szczepionki czterowalentne. Dodatkowo brytyjscy eksperci zwracają również uwagę na przewagę szczepionek żywych, atenuowanych w porównaniu do szczepionek inaktywowanych, w zakresie uodpornienia populacji pediatrycznej w wieku 2 - < 18 lat. Z tego względu zaleca się stosowanie preparatów LAIV jako szczepionek pierwszego wyboru w tej grupie wiekowej, jeśli nie występują przeciwwskazania (*JCVI 2020*).

Z uwagi na fakt, iż szczepionki TIV nie są obecnie wymieniane w zaleceniach klinicznych jako

podstawowa metoda szczepień, należy więc spodziewać się zmniejszania ich udziału w rynku. Zgodnie z informacjami opublikowanymi przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w sezonie grypowym 2020/2021 na rynku dostępne są szczepionki czterowalentne inaktywowane (QIV).

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. Jedyną różnicą 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*).

W związku z tym ocena kliniczna produktu Fluenz Tetra® powinna rozpocząć się od porównawczej oceny wpływu dodania czwartego szczepu wirusa na immunogenność każdego zawartego w szczepionce szczepu oraz bezpieczeństwa szczepionki – porównanie QLAIV versus TLAIV. Potwierdzenie porównywalnej immunogenności poszczególnych szczepów oraz bezpieczeństwa QLAIV pozwala na uwzględnienie w dalszej ocenie dowodów dla TLAIV dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych i ocenę żywej atenuowanej szczepionki w porównaniu do braku szczepienia oraz szczepionki inaktywowanej.

Biorąc pod uwagę niską wyszczepialność oraz brak refundowanych szczepionek przeciw grypie w docelowej podgrupie wiekowej, jako główny komparator dla QLAIV w polskich warunkach należy wskazać przede wszystkim brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych). Dodatkowo, biorąc pod uwagę konkurencyjność cenową szczepionek QIV w sytuacji refundacji produktu Fluenz Tetra jako dodatkowy komparator można wskazać czterowalentne szczepionki inaktywowane (QIV, nieobjęte refundacją w populacji docelowej, komparator dodatkowy).

Uwzględniając jednak specyfikę rejestracji i oceny klinicznej szczepionek jako komparatory dla szczepionki czterowalentnej żywej atenuowanej Fluenz Tetra® w analizie klinicznej należy liczbę komparatorów poszerzyć, by umożliwić pośrednie wnioskowanie na podstawie dowodów dla TLAIV i przyjąć:

- 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).

### Dobór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami refundacyjnymi proponowanymi przez Podmiot Odpowiedzialny populację docelową dla produktu leczniczego Fluenz Tetra® stanowiąc będą [REDACTED]

[REDACTED] życia, bez przeciwwskazań do wykonania szczepień przeciw grypie określonych w zapisach ChPL.

Jest to populacja zdefiniowana na podstawie silnych zaleceń klinicznych do stosowania profilaktyki w postaci szczepień przeciw grypie, w której obserwuje się obecnie szczególnie niską wyszczepialność. Biorąc pod uwagę powyższe, finansowanie w tej podgrupie szczepionki pozwalającej ma łatwą i bezbolesną aplikację może nie tylko zapewnić odporność indywidualną, ale również dzięki poprawie wyszczepialności wpłynąć na rozwój odporności zbiorowskiej w populacji.

### Dobór punktów końcowych

Zgodnie z zaleceniami EMA i FDA ocenę immunogenności szczepionek przeprowadza się dla każdego zawartego w szczepionce szczepu. Wytyczne opracowane przez organy rejestracyjne szczegółowo definiują kryteria oceny immunogenności w przypadku szczepionek inaktywowanych u osób dorosłych, podczas gdy informacje dotyczące populacji dzieci, a także szczepionek żywych atenuowanych są nieliczne

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

- średniej geometrycznej miana przeciwciał anty-HA przed i po szczepieniu (ang. *geometric mean antibody titer* – GMT) oraz krotności przyrostu średnich geometrycznych (miana po szczepieniu w odniesieniu do miana przed szczepieniem) – GMFR (ang. *geometric mean fold rise*), 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;

- serokonwersji/seroodpowiedzi (ang. *seroconversion/seroprotection*), gdzie serokonwersję definiowano jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych u osób seronegatywnych
- przed szczepieniem (bez wykrywalnego miana przeciwciał), a seroodpowiedź jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych u osób nie-seronegatywnych;
- seroprotekcji – wystąpienie miana przeciwciał  $\geq 32$ . 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. Ponadto ocena seroprotekcji jest stosowana u dorosłych, natomiast u dzieci nie ma zastosowania, także w przypadku szczepionek inaktywowanych.

Ocena kliniczna skuteczności szczepionek w zapobieganiu zachorowaniom na grypę wśród istotnych klinicznie punktów końcowych powinna obejmować przypadki zachorowań na grypę potwierdzonych wirusologicznie, efektywność szczepionki (VE), a także śmiertelność ogólną/przeżycie całkowite, powikłania grypy (m.in. zapalenie ucha środkowego, zapalenia układu oddechowego) oraz bezpieczeństwo

(EMA 2017). Nawiązując do wytycznych AOT-MiT należy dążyć również do uwzględnienia jakości życia. Bez względu na rodzaj oceny skuteczności, w każdym przypadku istotne jest przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa, częstości występowania zdarzeń niepożądanych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń związanych z drogą podania szczepionki.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fluenz Tetra®, jako szczepionki stosowanej w zapobieganiu zachorowaniom na grypę w populacji zdrowych ██████████

██████████ która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) dotyczących szczepionki czterowalentnej żywej,

atenuowanej zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o prezentowany poniżej schemat PICOS. Odzwierciedla on złożoność problemu decyzyjnego i rozbudowany sposób oceny klinicznej, wynikający z faktu, że dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalenta, żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) 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 umożliwi włączenie badań porównujących QLAIV 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 QLAIV.

- Populacja (P, z ang. Population) – [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 do-nosowo, zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluenz Tetra®/Flumist Qadivalent®
  - 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 (badania umożliwiające porównanie z TLAIV),
  - brak szczepienia/PBO (placebo)
- 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, wystąpienia grypy potwierdzonej 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, postmarketingowe 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.
- Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki.

#### Analiza ekonomiczna

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

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

w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

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

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz

Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

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

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

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



**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Fluenz Tetra<sup>®</sup>, czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie [REDACTED].

## 2 Opis problemu zdrowotnego

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

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

- grypę sezonową, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, w tym w Polsce, w okresie od października do kwietnia),
- grypę pandemiczną, czyli rodzaj grypy występujący co kilkanaście/kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii wywołanych przez nowe, nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa (Kuchar 2020).

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

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

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

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Czynnikiem etiologicznym wywołującym zakażenie są wirusy grypy typu A, B lub C należące do rodziny *Orthomyxoviridae* (*PTMR 2019*). Zbudowane są z genomu (jednoniciowy, segmentowany RNA o ujemnej polarności), białkowego kapsydu posiadającego na swojej powierzchni białka (H i N) oraz otoczki lipoproteinowej (*PTMR 2019*). Typ A dzieli się na podtypy na podstawie swoistości antygenowej dwóch białek powierzchniowych – hemagglutyniny (H) i neuraminidazy (N) (*Kuchar 2020*). Z uwagi na właściwości antygenowe H i N wyróżnia się podtyp od H1 do H18 i podtypy od N1 do N11. U ludzi powszechnie występują trzy podtypy H: H1, H2, H3 oraz dwa podtypy N: N1 i N2 (*PTMR 2019*). Grypę sezonową najczęściej wywołują wirusy podtypów H1N1 i H3N2 (w niektórych sezonach H1N2), w mniejszym stopniu wirusy grypy B (ok. 20% wszystkich zachorowań). (*Kuchar 2020*). Wirus grypy A jest zakaźny dla człowieka i wielu gatunków zwierząt, a zasięg epidemii/pandemii jest nieprzewidywalny i zależy od rodzaju interakcji między wirusem i komórkami gospodarza, a także wielu czynników ekologicznych (*PTMR 2019*). Wirus grypy typu B zawiera w swojej strukturze tylko jeden rodzaj białek powierzchniowych H i N, należący do jednej z dwóch linii genetycznych: Yamagata lub Victoria. Wirus typu B wywołuje u ludzi zakażenie, które na podstawie obrazu klinicznego nie różni się w przebiegu od zakażenia wirusem grypy A (*PTMR 2019*).

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

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

- **przesunięcie antygenowe** (dryft antygenowy, z ang. *antigenic drift*), czyli zjawisko dotyczące wszystkich wirusów grypy polegające na wystąpieniu spontanicznych mutacji w materiale genetycznym wirusa podczas replikacji powodujące zmiany antygenowe glikoprotein wirusowych (hemaglutyniny i neuraminidazy), co skutkuje powstawaniem nowych wariantów wirusa i stwarza konieczność corocznej zmiany składu szczepionki przeciw grypowej,
- **skok antygenowy** (reasortacja, z ang. *antigenic shift*), czyli zjawisko dotyczące wirusa grypy typu A polegające na zmianie jednej bądź kilku części wirusowego RNA, które ma miejsce w trakcie zakażenia jednej komórki dwoma różnymi wirusami grypy w tym samym czasie. Ze względu na krążenie wirusa grypy A pomiędzy człowiekiem i różnymi gatunkami zwierząt zjawisku temu sprzyjają bliskie kontakty ze zwierzętami. Zmiany wynikające ze skoku antygenowego wirusa występują co kilkadziesiąt lat (*Makowiec-Dyrda 2016*).

Należy podkreślić, że powyższe zmiany umożliwiają właściwości enzymu odpowiedzialnego za replikację RNA (polimeraza RNA), a nowe mutacje powstające w wyniku błędów polimerazy RNA mogą zwiększać wirulencję, ułatwiać przyleganie wirusa do nabłonka oddechowego i jego replikację. Z uwagi na ciągły charakter zmian w genomie wirusa, często spotyka się coroczne szerzenie się zachorowań na grypę u ludzi, którzy nie nabyli odporności w wyniku przebycia zakażenia w danym sezonie lub zastosowania szczepienia. Duża zmienność genetyczna wirusa A prowadzi do powstawania nowych, czasem bardzo patogenych szczepów (*PTMR 2019*). Stąd także konieczność corocznej aktualizacji składu szczepionek (*Kuchar 2020*). W przeciwieństwie do wirusa typu A, wirusy B i C cechują się dużą stabilnością genetyczną (*PTMR 2019*). Stąd także konieczność corocznej aktualizacji składu szczepionek (*Kuchar 2020*).

Epidemiczne zachorowania u ludzi wywołują typy A i B, natomiast typ C odpowiada za łagodne zachorowania sporadyczne i nie wywołuje epidemii (*Kuchar 2020, Makowiec-Dyrda 2016*) oraz występuje głównie u dzieci (*Makowiec-Dyrda 2016*).

Różnice pomiędzy wymienionymi podtypami wirusa grypy podsumowano poniżej.

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

	A	B	C
Ciężkość przebiegu klinicznego	+++	++	+
Rezerwuar zwierzęcy	TAK	NIE	NIE
Rozprzestrzenienie w populacji	pandemiczne, epidemiczne		sporadyczne

	A	B	C
Zmienność antygenowa	przesunięcie, skok	przesunięcie	przesunięcie

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

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

Wśród czynników ryzyka zakażenia wirusem grypy wyróżnia się:

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

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

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

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

## 2.3 Rozpoznanie

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

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

Należy zaznaczyć, że na ogół nie jest konieczne przeprowadzanie powyższych badań. Identyfikację wirusa zaleca się natomiast u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka powikłań lub w przypadku ciężkiej lub postępującej choroby grypopodobnej lub innych wskazań do hospitalizacji oraz w przypadku zgonu

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

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

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

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

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

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

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

Cechy charakterystyczne	Grypa	„Przeziębienie”
chrypka	rzadko	często
ból gardła	rzadko	często
brak apetytu	często	rzadko
powikłania	często	rzadko

## 2.1 Obraz kliniczny

Charakterystyczną cechą grypy jest nagłe wystąpienie objawów ogólnych, które początkowo dominują w obrazie choroby – gorączki, uczucia zimna, znacznego osłabienia, bólu głowy (najczęściej w okolicy czołowej i zagałkowej, uczucia rozbicia, bóli mięśni oraz ogólnego złego samopoczucia (*Kuchar 2020*). Gorączka jest stałą cechą grypy, zwykle utrzymuje się 3-5 dni, jednak u części pacjentów może trwać nawet ponad tydzień. Dzieci gorączkują silniej niż dorośli, aczkolwiek u niemowląt temperatura nie musi wzrastać tak wysoko, jak u starszych dzieci. Temperatura ciała podnosi się zazwyczaj gwałtownie w pierwszych 12 godzinach choroby, jednocześnie z pojawieniem się pierwszych objawów ogólnych. Szczególnie w pierwszych dwóch latach życia tak gwałtowny wzrost temperatury może być przyczyną drgawek gorączkowych (*PTMR 2019*).

Po upływie około 3 dni choroby pojawiają się objawy ze strony układu oddechowego – ból gardła, zwykle niebyt nasilone objawy nieżyty nosa, suchy i męczący kaszel (*Kuchar 2020*). Zmiany osłuchowe nad polami płucnymi stwierdzane są u ponad 20% chorych. W niektórych przypadkach mogą również występować inne objawy związane z zapaleniem krtani lub ucha środkowego lub z układu pokarmowego (nudności, wymioty, łagodna biegunka). Ponadto, chory może skarżyć się na światłowstręt i inne objawy oczne, jak np. przekrwienie spojówek, łzawienie i pieczenie oczu (*PTMR 2019*). U starszych osób głównymi objawami mogą być znaczne osłabienie lub zaburzenia świadomości (*Kuchar 2020*).

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



Tabela 5. Objawy wskazujące na możliwość wystąpienia powikłań (Kuchar 2020, PTMR 2019).

Objawy wskazujące na możliwość wystąpienia powikłań
<ul style="list-style-type: none"> <li>utrzymywanie się lub nawrót wysokiej gorączki lub innych objawów po upływie 3 dni;</li> <li>objawy podmiotowe, przedmiotowe i laboratoryjne niewydolności krążeniowo-oddechowej – duszność, sinica, krwiotłucie, ból w klatce piersiowej, hipotensja, zmniejszenie wysycenia hemoglobiny tlenem;</li> <li>objawy wskazujące na powikłania ze strony OUN – zaburzenia świadomości, utrata przytomności, patologiczna senność, nawracające lub utrzymujące się napady drgawek, znaczne osłabienie, porażenie lub niedowład;</li> <li>objawy ciężkiego odwodnienia – zmniejszenie aktywności, zawroty głowy lub omdlenie podczas próby wstawania, zmniejszona diureza, przedłużony nawrót kapilarny;</li> <li>laboratoryjne i/lub kliniczne objawy utrzymującego się zakażenia wirusowego lub wtórnego inwazyjnego zakażenia bakteryjnego;</li> <li>utrzymywanie się lub nawrót wysokiej gorączki lub innych objawów po upływie 3 dni</li> </ul>

## 2.2 Przebieg naturalny i rokowanie

Niepowikłana grypa trwa około 3–7 dni, a następnie objawy powoli ustępują. Na ogół pełny powrót do zdrowia trwa kilka tygodni – może utrzymywać się suchy kaszel, a także osłabienie i zwiększona męczliwość (Mastalerz-Migas 2020). U około 50% pacjentów zakażenie przebiega bezobjawowo (Kuchar 2020). U części osób choroba ma ciężki przebieg lub dochodzi do rozwoju powikłań (PTMR 2019). Powikłania grypy związane są z ciężkimi postaciami klinicznymi zakażeń wirusem grypy lub procesami patologicznymi będącymi konsekwencją zakażenia wirusem grypy (Makowiec-Dyrda 2019).

Do grupy podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy i rozwoju powikłań należą dzieci:

- w wieku 6–59 miesięcy,
- przewlekłe chore z współistniejącymi schorzeniami płuc, w tym astmą oskrzelową, układem krążenia (z wyjątkiem izolowanego nadciśnienia tętniczego), nerkami, wątrobą, zaburzeniami neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi, w tym także z cukrzycą,
- z upośledzoną odpornością, w tym zakażone HIV,
- otrzymujące przewlekłe aspirynę (zwiększone ryzyko zespołu Reya),
- przebywające w ośrodkach opieki długoterminowej,
- skrajnie otyłe (PTMR 2019).

Do najczęstszych powikłań grypy u dzieci należą: ostre zapalenie ucha środkowego, zapalenie oskrzeli, pierwotne wirusowe zapalenie płuc, wtórne bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie tchawicy, podgłośniowe zapalenie krtani, łagodne zapalenie mięśni (zwykle grypa B, może wystąpić mioglobinuria,

sporadycznie z uszkodzeniem nerek), zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia oraz powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego: drgawki gorączkowe, encefalopatia, poprzeczne zapalenie rdzenia, zespoły Guillain–Barrego oraz Reye’a. Do rzadszych powikłań grypy należą: zespół wstrząsu toksycznego, zespół Good-Pasture’a, anosmia i ageuzja (utrata węchu i smaku) oraz zaburzenia równowagi (PTMR 2019).

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

Częstość występowania wybranych powikłań grypy przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

<sup>1</sup> częstość u chorych hospitalizowanych.

## 2.3 Epidemiologia

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

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

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

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

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

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

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

1.09 – 31.08	2014/2015	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020
Zachorowania	3 773 795	4 069 412	4 839 025	5 415 933	4 632 114	3 969 074
zmiana		↑7,8%	↑18,9%	↑11,9%	↓14,5%	↓14,3%
Hospitalizacje	12 227	17 049	16 970	18 555	17 542	17 639
zmiana		↑38,9%	↓0,5%	↑9,3%	↓5,4%	↑0,5%

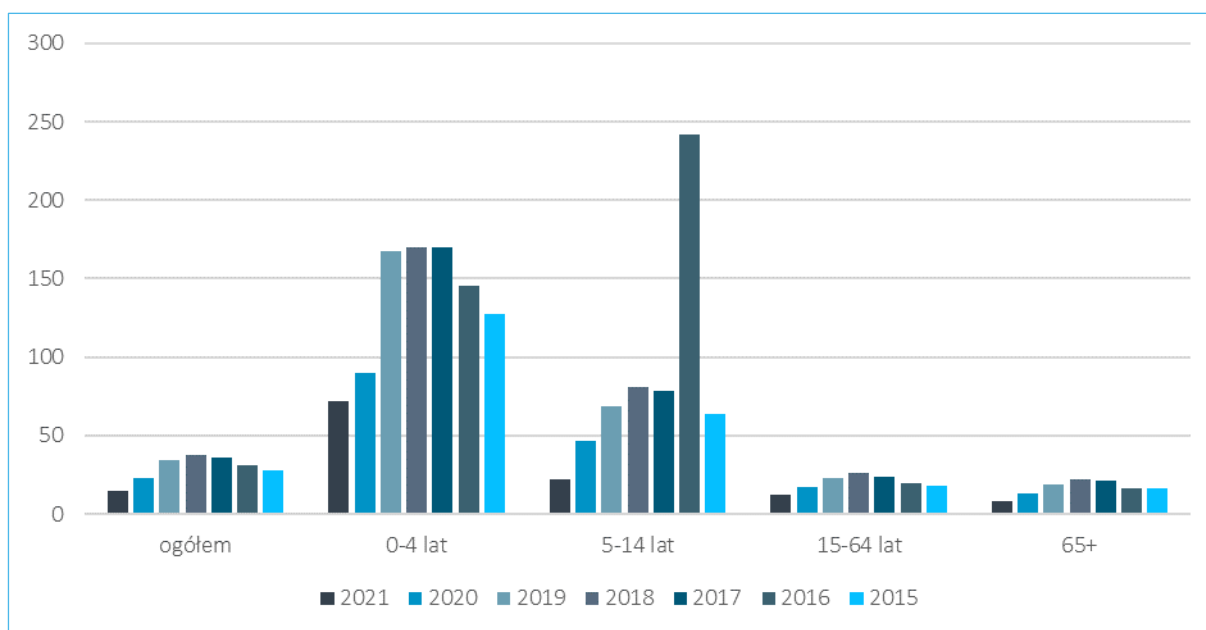
Pomimo, iż Państwowy Zakład Higieny udostępnia dane dotyczące zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę w Polsce w podziale na grupy wiekowe należy zauważyć, że brak jest danych ściśle odpowiadających populacji wnioskowanej dla produktu leczniczego Fluenz Tetra. Analizując dane za sezon 2018/2019 widocznym jest, że najwięcej przypadków odnotowano wśród dzieci i młodzieży (1-14 lat). Stanowiły one aż 2 100 139 (45,3%) spośród 4 632 114 wszystkich odnotowanych zachorowań (*FluForum 2019*).

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

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

Na poniższym wykresie zaprezentowano zapadalność na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2021. W momencie tworzenia niniejszego raportu brak danych szczegółowych dotyczących śmiertelności w sezonie 2020/2021.

Wykres 1. Zapadalność/100 tysięcy ludności na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2021 (NIZP-PZH 2021).



dla 2021 r. dane za okres od 1 stycznia do 7 marca 2021 r.

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

Tabela 10. Zapadalność na 100 000 ludności w poszczególnych grupach wiekowych w 2019 r. (Wojtyniak 2020).

Jednostka chorobowa	Grupa wiekowa			
	0-4 lat	5-14 lat	15-64 lat	65+
Grypa i podejrzenie zachorowań na grypę	61 372	25 304	8 363	6 821

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

Tabela 11. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 000 ludności w latach 2009-2019 (*Wojtyniak 2020*).

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

\*na 100 000.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby potwierdzonych zgonów z powodu grypy w czasie ostatnich 5 sezonów grypowych w Polsce z podziałem na grupy wiekowe. W momencie tworzenia niniejszego raportu brak danych szczegółowych dotyczących śmiertelności w sezonie 2020/2021.

Tabela 12. Liczba potwierdzonych zgonów z powodu grypy w czasie ostatnich 5 sezonów grypowych w Polsce (*FluForum 2019, OPZG 2021*).

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

Zgodnie z dostępnymi danymi wydaje się, że liczba zgonów z powodu grypy wzrasta – odnotowano wzrost śmiertelności z powodu tej choroby w 2016 r. porównaniu do roku 2015, jak również w roku 2019 w porównaniu do 2018. Należy mieć jednak na uwadze, że w opinii ekspertów klinicznych raportowane liczby zgonów nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa. Jedną z głównych przyczyn może być fakt, że jako przyczyna zgonu może być odnotowywana jednostka chorobowa stanowiąca powikłanie pogrypowe lub stan występujący na skutek zaostrzenia istniejącej już choroby w wyniku infekcji grypowej (*Ernst & Young 2013*).

## 2.4 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz wpływ na jakość życia

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku zachorowaniem na grypę stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Grypa, jako jedna z najczęściej

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

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

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

Tabela 13. Zestawienie danych refundacyjnych dla szczepionek czterowalentnych dostępnych w Polsce (NFZ 2021).

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

Do kosztów pośrednich wynikających z zachorowania na grypę należy zaliczyć koszty nieobecności pracownika z powodu grypy i powikłań (w tym zaostrzenia chorób przewlekłych z powodu zakażenia wirusem grypy), koszty nieobecności pracownika z powodu grypy u innej osoby (najczęściej dziecka) i konieczności sprawowania opieki nad tą osobą oraz koszty obniżonej wydajności pracy chorego na grype, który jest obecny w miejscu pracy. W przypadku wystąpienia powikłań pogrypowych mogą one doprowadzić do częściowej lub całkowitej niezdolności do pracy, a nawet do zgonu pracownika (*Ernst & Young*

2013). Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu grypy w 2019 roku wydano 117 729 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 681 099. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim (ZUS 2020). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J09, J10, J11 (ZUS 2020).

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

1 wyłącznie dla kodu ICD-10: J11;

2 dla kodu ICD-10: J10 i J11.

Zachorowanie na grypę przyczynia się również do obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem. W sytuacji gdy pacjentem jest dziecko znaczące obniżenie HRQoL (z ang. *Health-Related Quality of Life*) dotyczy nie tylko samego chorego, ale w znacznym stopniu także jego rodziców. Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii utrata QALY związana z zachorowaniem na grypę typu A i B i wynikającą z niego koniecznością opuszczenia dni nauki szkolnej w grupie wiekowej 0-15 lat wyniosła 6 410 (95% CI: 3640; 10 900). W populacji ogólnej, biorąc pod uwagę również osoby dorosłe, które z uwagi na chorobę własną lub podopiecznych musiały opuścić dni pracy, wartość ta wzrasta do 24 300 (95% CI: 16 600; 34 700) (Fragaszy 2018).

## 2.5 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Obecnie wytyczne praktyki klinicznej zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań, począwszy od 6 m.ż. Celem wprowadzenia profilaktyki zakażenia wirusem grypy jest ochrona osób najbardziej narażonych na ciężkie powikłania lub zgon w przypadku zakażenia grypą oraz redukcja transmisji wirusa na kolejne osoby (Green Book 2020), w tym inne dzieci i dorosłych ze schorzeniami uniemożliwiającymi zaszczepienie (Lafond 2013). Dodatkowym argumentem za przeprowadzeniem



szczepień jest związana z zachorowaniem dziecka absencją szkolną i utratą produktywności rodziców, zwiększająca koszty pośrednie zachorowania na grypę (*Lafond 2013, Ernst & Young 2013*).

Należy podkreślić, że wyszczepialność przeciw grypie w Polsce jest niska, zarówno ogółem jak i w populacji pediatrycznej. Według danych rynkowych raportowanych przez OPZG, w ostatnich latach w Polsce obserwowano względnie stałą wyszczepialność na poziomie ok. 1% w grupach wiekowych 0-4 i 5-14 lat. W trwającym sezonie grypowym (2020/2021), wyszczepialność pacjentów pediatrycznych zwiększyła się do poziomu ok. 2% (*OPZG 2021*). Ogółem, podkreśla się, że pomimo, że szczepienia przeciwko grypie są zalecane powyżej 6 miesiąca życia, w ostatnich latach tylko około 4-6% społeczeństwa polskiego zostało poddanych takiej profilaktyce (*OPZG 2021*).

Według ekspertów Rady Naukowej Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy szczepienie przeciwko grypie powinno być szczególnie istotne w tym sezonie 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. Objawy COVID-19 rzadko dotyczy dzieci i młodzieży, jednak odnotowano przypadki pediatryczne z wieloukładowym zespołem zapalnym związanym z tym zakażeniem. W przeciwieństwie do zakażenia SARS-CoV2, uważa się zachorowania na grypę u dzieci obciążone są wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu i z tego względu stanowią one jedną z najważniejszych grup, które powinny zostać objęte profilaktyką. Wydaje się, że do czasu upowszechnienia szczepienia na COVID-19 najlepszą drogą zapobiegania zakażenia wirusem SARS-CoV2 jest ograniczenie kontaktów społecznych, podczas gdy w przypadku grypy są nią szczepienia ochronne. 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. Sugeruje się, że osoby zaszczepione na grypę mogą być mniej narażone na zakażenie SARS-CoV2 w kolejnych falach zakażeń (*OPZG 2020a*). Według niektórych doniesień zakażenie wirusem grypy ułatwia zakażenie SARS-CoV2. Podkreśla się, że obecność obu patogenów potęguje uciążliwe objawy i potencjalnie może prowadzić do wystąpienia cięższych powikłań. Zakres wpływu wirusa SARS-CoV2, który w 2020 r. i 2021 r. wywołał pandemię, na coroczne zachorowania na grypę nie jest do końca możliwy do przewidzenia, szacuje się jednak, że szczyty zachorowań na powyższe choroby mogą się nałożyć i spotęgować (*ACIP 2020*). 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 (*AAP 2020*).

Wobec powyższego, należy wskazać za niewątpliwie niezaspokojoną potrzebę populacji polskiej jaką jest szeroki dostęp do finansowanych szczepień przeciwko grypie, szczególnie w okresie pandemii koronawirusa. Odpowiedzią na powyższe potrzeby może być rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla cztero-walentnej szczepionki żywej, atenuowanej Fluenz Tetra. Jak wskazują wytyczne kliniczne ten rodzaj szczepionek charakteryzuje się lepszymi wynikami w zakresie uodpornienia populacji pediatrycznej w wieku 2 - < 18 lat w porównaniu ze szczepionkami inaktywowanymi (*Green Book 2020*). Z tego względu zaleca się stosowanie preparatów LAIV jako szczepionek pierwszego wyboru w tej grupie wiekowej, jeśli nie występują przeciwwskazania (*JCVI 2020*). Dodatkowym atutem jest donosowa droga podania szczepionki, odróżniająca produkt leczniczy Fluenz Tetra® od innych szczepionek dostępnych na rynku polskim, podawanych w formie iniekcji. Ta droga podania wydaje się być bardziej akceptowalna dla rodziców pragnących zaszczepić swoje dzieci co może przyczynić się do zwiększenia wyszczepialności w populacji pediatrycznej. 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.

## 2.6 Profilaktyka i leczenie grypy

### 2.6.1 Profilaktyka grypy

Postępowanie profilaktyczne przeciwko rozprzestrzenianiu się zakażenia grypy obejmuje metody:

- swoiste – szczepienia ochronne oraz profilaktykę farmakologiczną (oseltamiwir, zanamiwir),
- nieswoiste – działalności Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej, izolacji chorych oraz stosowania środków ochrony osobistej (np. higiena rąk, maseczki) (*Kuchar 2020*).

#### Profilaktyka swoista

Zgodnie z wytycznymi uznanych towarzystw medycznych szczepienia ochronne stanowią najważniejszą i najskuteczniejszą formę ochrony przed zachorowaniem na grypę i jej ciężkim przebiegiem i powikłaniami. Szacuje się, że skuteczność szczepionek przeciwko grypie wynosi około 70-90% i zależy od podobieństwa między wirusem krążącym w populacji a wirusem szczepionkowym, stanu układu immunologicznego pacjenta oraz jego wieku (*KLR 2019*).

W Polsce szczepienia przeciwko grypie zalecane są wszystkim dzieciom bez przeciwwskazań. Zgodnie z danymi zawartymi w Programie Szczepień Ochronnych na rok 2021 r. szczepienie przeciwko grypie rekomendowane jest wszystkim dzieciom od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18. roku życia ze szczególnym uwzględnieniem populacji dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 60. miesiąca życia (*PSO 2021*).

Obecnie w celu zapobiegania grypie stosuje się dwa rodzaje szczepionek: szczepionki żywe atenuowane i szczepionki inaktywowane. Wśród szczepionek inaktywowanych wyróżnia się typ *split* zawierający rozszczepiony wirion oraz typ *subunit* zawierający podjednostki powierzchniowe (H i N) (*KLR 2019*). Szczepionki przeciw grypie żywe 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. W procesie wytwarzania dostępnych na rynku szczepionek żywych stosowane są szczepy zaadaptowane do obniżonych temperatur (z ang. *cold-adapted*). Adaptacja wirusów do wzrostu w obniżonej temperaturze jest najskuteczniejszą metodą uzyskania ich stabilności genetycznej. W wyniku adaptacji do stopniowego obniżania temperatury namnażania otrzymywane są szczepy wrażliwe na zmiany temperatury, które wydajnie namnażają się w temperaturze do 25°C, a niedostatecznie w temp. 37°C (*Augustynowicz 2010*). Szczepionki LAIV nie powodują grypy, chociaż mogą powodować łagodne oznaki lub objawy w tym wyciek z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączkę lub ból gardła (*WHO 2018*). Szczepy wirusa grypy w produkcie leczniczym Fluenz Tetra® są przystosowane do warunków niskiej temperatury (z ang. *cold-adapted*), wrażliwe na temperaturę (z ang. *temperature-sensitive*) oraz atenuowane (z ang. *attenuated*). Dzięki temu replikują się one w nosogardzieli (*ChPL Fluenz Tetra® 2020*), a nie podlegają replikacji w dolnych drogach oddechowych (*WHO 2018*). Podkreśla się również, że zastosowanie szczepionki LAIV i donosowa droga jej podania naśladuje niejako naturalną infekcję wirusem grypy i pozwala na przebycie wszystkich etapów odpowiedzi immunologicznej. Podanie donosowe umożliwia aktywację szlaków odpowiedzi immunologicznej w śluzówce, w tym wydzielenie odpowiedniego poziomu przeciwciał IgA w drogach oddechowych (*Jang 2012*).

Produkcja szczepionek realizowana jest na podstawie aktualizowanych corocznie zaleceń WHO, rekomendującej szczepę, które wchodzi w jej skład (*KLR 2019*).

Od sezonu 2017/2018 w Polsce dostępne są szczepionki czterowalentne inaktywowane (*PTMR 2019*), natomiast od sezonu 2019/2020 w Polsce dostępna jest żywa, atenuowana, czterowalentna szczepionka

przeciw grypie Fluenz Tetra, zarejestrowana do stosowania u dzieci po ukończeniu 2 roku życia do 18 roku życia (*Mastalerz-Migas 2020*).

Tabela 15. Szczepionki przeciw grypie.

	Rodzaj	Nazwa handlowa
QLAIV	czterowalentna, żywa atenuowana	<b>FLUENZ TETRA®</b> ( <i>ChPL Fluenz Tetra® 2020</i> )
	czterowalentna z rozszczepionym wirionem tzw. <i>split</i>	<b>VAXIGRIP TETRA</b> ( <i>ChPL VaxigripTetra 2020</i> )
QIV	czterowalentna podjednostkowa, tzw. <i>subunit</i>	<b>INFLUVAC TETRA</b> ( <i>ChPL Influvac Tetra 2020</i> )
	czterowalentna z rozszczepionym wirionem tzw. <i>split</i>	<b>FLUARIX TETRA</b> ( <i>ChPL Fluarix Tetra 2020</i> )
TIV	trójwalentna szczepionka inaktywowana	<b>INFLUVAC</b> ( <i>ChPL Influvac 2021</i> )
	trójwalentna szczepionka inaktywowana	<b>VAXIGRIP</b> ( <i>ChPL Vaxigrip 2018</i> )
	trójwalentna szczepionka inaktywowana	<b>FLUARIX</b> ( <i>ChPL Fluarix 2016</i> )

Szczepionki przeciwko grypie mogą być podawane przez cały sezon występowania grypy. Osobom z grupy ryzyka zaleca się podawanie szczepienia w okresie od września do połowy listopada, a dzieciom do 9. roku życia, u których konieczne jest podanie dwóch dawek, zaleca się rozpoczęcie szczepienia początkiem września. W szczególnych sytuacjach podanie szczepionki w późniejszym okresie (styczeń-kwiecień), nawet po stwierdzeniu wzrostu zachorowań na grypę w populacji, także jest zalecane (*KLR 2019*).

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

Tabela 16. Niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu przeciw grypie (*Kuchar 2020, Makowiec-Dyrda 2019*).

Rozległość	NOP
Miejscowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ból,</li> <li>▪ obrzęk i zaczerwienienie w miejscu podania szczepionki,</li> <li>▪ naciek zapalny w miejscu wkłucia, powiększenie i tkliwość okolicznych węzłów chłonnych,</li> </ul>

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

Przeciwwskazania do szczepienia przeciwko grypie dzielimy na:

- czasowe, czyli stany wymagające zachowania szczególnej ostrożności i rozważenia z pacjentem, czy korzyści ze szczepienia przewyższają ryzyko ewentualnych niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz
- przeciwwskazania trwałe (*Makowiec-Dyrda 2019*).

Poszczególne rodzaje przeciwwskazań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie (*Makowiec-Dyrda 2019*).

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

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

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

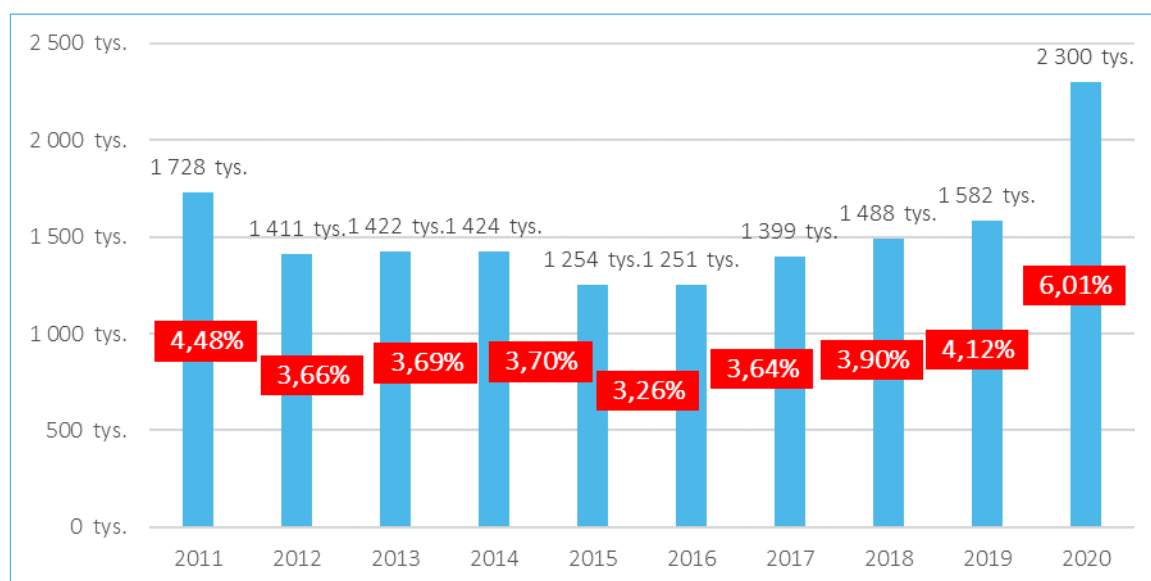
Tabela 18. Przeciwwskazania do stosowania inaktywowanych i żywych atenuowanych szczepionek przeciwko grypie (KLR 2019).

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

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

Istotnym zagadnieniem jest wyszczepialność. Dane dotyczące poziomu wyszczepialności przeciw grypie w Polsce w ostatnich 10 sezonach grypowych (od 2011/2012 do 2020/2021) zaczerpnięto z raportu Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy – estymacje rynkowe na bazie danych pochodzących od dystrybutorów oraz dostępnych na stronie [www.pzh.gov.pl](http://www.pzh.gov.pl) (OPZG 2021). W sezonie 2020/2021 poziom wyszczepialności przeciw grypie w populacji polskiej wynosił 6,01% i był wyższy w porównaniu do wcześniejszych sezonów (OPZG 2021).

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



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

W raporcie Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy (OPZG 2021) wyszczególniono również dane dotyczące od 60. miesiąca do 18 roku życia w Polsce. Przyjmując, że dane [REDAKTOWANE] będą zbliżone do przedstawionych w raporcie [REDAKTOWANE] należy zauważyć, że wyszczepialność w tej grupie wiekowej w sezonie 2019/2020 wyniosła ok. 1,4%, natomiast w trwającym sezonie 2020/2021 zwiększyła się do ok. 2,3%.

Tabela 19. Średnie poziomy zaszczepienia [REDAKTOWANE] w sezonach 2015/2016-2019/2020 w Polsce (OPZG 2021).

Przedział wiekowy/Sezon:	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020	2020/2021 *
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

▪ Wartości odczytane z wykresu (OPZG 2021).

Dodatkowo, u osób po kontakcie z chorym na grypę można zalecić profilaktyczne stosowanie oseltamiviru (chemioprofilaktyka). Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej wyróżnia się:

- profilaktykę poekspozycyjną w przypadku pacjentów nieszczepionych po kontakcie z osobą chorą – zaleca się ją dzieciom z wysokim ryzykiem powikłań w przebiegu grypy, z bliskim kontaktem z osobami chorymi (np. wspólne mieszkanie) oraz osobom opiekującym się dziećmi poniżej 6. m.ż.,
- profilaktykę przedekspozycyjną, która rekomendowana jest u dzieci narażonych na duże ryzyko powikłań w przypadku zachorowania (np. immunosupresja), gdy zabezpieczenie szczepieniem nie jest możliwe.

Chemioprofilaktyka nie jest rutynowo zalecana dzieciom w wieku poniżej 3. miesiąca życia z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w tym wieku (PTMR 2019).

### Profilaktyka nieswoista

U chorych należy zastosować izolację w okresie 7 dni od wystąpienia objawów, a jeśli trwają dłużej to 24 godzin po ustąpieniu gorączki i ostrych objawów ze strony układu oddechowego. Dodatkowo w sezonie grypowym zaleca się stosowanie środków ochrony osobistej (np. maseczek) oraz przestrzeganie higieny rąk i unikanie tłumu i masowych zgromadzeń. Dodatkowo na placówki medyczne nakłada się

obowiązek zgłaszania do Powiatowych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych przypadków grypy potwierdzonych badaniem wirusologicznym (*Kuchar 2020*).

### 2.6.2 Leczenie grypy

W przypadku stwierdzenia grypy stosuje się leczenie objawowe oraz leczenie przyczynowe. Leczenie objawowe uwzględnia pouczenie chorego o konieczności odpoczynku oraz picia dużej ilości płynów. Ponadto, doraźnie można stosować leki przeciwgorączkowe i przeciwbólowe (kwas acetylosalicylowy nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia). W razie potrzeby zaleca się także wdrożenie leków przeciwkaszlowych, obkurczających naczynia błony śluzowej nosa, oraz izotonicznych lub hipertonicznych roztworów NaCl do nosa. Z kolei leczenie przyczynowe opiera się na zastosowaniu leków przeciwwirusowych aktywnych tylko wobec wirusów grypy:

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

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

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

### 2.6.3 Wytyczne praktyki klinicznej

W poniższych podrozdziałach przedstawiono główne zalecenia dotyczące profilaktyki grypy u dzieci w wieku od 60 m.ż. do 18 r.ż.. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego 09.03.2021 r. obejmującego dokumenty opublikowane po 2016 r. odnaleziono następujące dokumenty:



#### Wytyczne krajowe:

- *Polskie Towarzystwo Pneumonologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Pediatryczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy (PTMR 2019, Mastalerz-Migas 2020),*
- *Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (Makowiec-Dyrda 2019),*
- *stanowisko ekspertów FluForum (FluForum 2019),*
- *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2021).*

#### Wytyczne zagraniczne i międzynarodowe:

- *World Health Organisation (WHO 2021),*
- *Advisory Committee on Immunization Practices — United States (ACIP 2020),*
- *American Academy of Pediatrics (AAP 2020),*
- *National Advisory Committee on Immunization (NACI 2020),*
- *Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI 2020),*
- *Public Health England - Green Book (Green Book 2020),*
- *Global Initiative for Asthma (GINA 2020, GINA 2020a),*
- *Australian Technical Advisory Group on Immunization (ATAGI 2021)*

### 2.6.4 Wytyczne kliniczne krajowe

#### 2.6.4.1 *Polskie Towarzystwo Pneumonologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Pediatryczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy dotyczące postępowania u osób dorosłych* opublikowane w 2020 r. (*Mastalerz-Migas 2020*) oraz wytyczne *Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii i Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy* dotyczące zakażeń wirusem grypy u dzieci (*PTMR 2019*). Przytoczono łącznie treść obu dokumentów, gdyż w obu zaprezentowano te same informacje odnoszące się do dzieci.

Zgodnie z zaleceniami szczepienia są najskuteczniejszym sposobem zapobiegania grypie i jej powikłaniom. Zaleca się coroczne szczepienie na grypę zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (*Mastalerz-Migas 2020, PTMR 2019*). Według aktualnego Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 r. szczepienie przeciwko grypie zaleca się u wszystkich zdrowych dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 60. miesiąca życia (*PSO 2021*). W tabeli poniżej zestawiono wskazania do stosowania szczepionki przeciwko grypie szczególnie zalecane zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2021 r. w Polsce (*PSO 2021*).

Tabela 20. Szczególne zalecenia stosowania szczepienia przeciwko grypie (*PSO 2021*).

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

W wytycznych podkreślono, że od sezonu 2019/2020 w Polsce dostępna jest żywa, atenuowana, czterowalentna szczepionka przeciw grypie Fluenz Tetra, zarejestrowana do stosowania u dzieci po ukończeniu 2 roku życia do 18 roku życia (*Mastalerz-Migas 2020*).

### 2.6.4.2 Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce

Eksperti Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce wskazują, że najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia jest immunoprofilaktyka swoista w postaci szczepionki przeciw grypowej. W sezonie 2018/2019 w Polsce dostępne szczepionki czterowalentne zawierały dwa szczepy wirusa A oraz dwa szczepy wirusa B. Wcześniej zastosowanie znajdowały szczepionki trójwalentne zawierające dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B. Jednakże, z uwagi na szersze spektrum antygenowe skuteczność szczepionek czterowalentnych może być 10-20% większa. Z tego względu należy wybierać ten rodzaj szczepionek (klasa rekomendacji: I, poziom wiarygodności: A) (KLR 2019).

Szczepienie przeciwko grypie zalecane jest wszystkim osobom, które ukończyły 6. miesiąc życia o ile nie występują u nich przeciwwskazania (klasa rekomendacji: I, poziom wiarygodności: A). Szczegółowe wskazania do szczepienia zaprezentowano w tabeli poniżej (KLR 2019).

Tabela 21. Wskazania medyczne i epidemiologiczne do szczepień przeciwko grypie wg KLR (KLR 2019).

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

Wśród pozostałych metod profilaktyki wymienia się stosowanie leków przeciwwirusowych, które należy rozważyć w wybranych grupach osób po kontakcie z wirusem grypy (klasa rekomendacji: IIa, poziom wiarygodności: B). Dodatkowo należy rozważyć zalecanie dobrowolnej izolacji pacjentów chorych na gripę oraz przestrzeganie zasad higieny (klasa rekomendacji: IIa, poziom wiarygodności: C) (KLR 2019).

### 2.6.4.1 Stanowisko ekspertów FluForum

Polscy eksperci zebrani w czasie debaty FluForum wskazywali na konieczność rozszerzenia refundacji szczepionki przeciwko grypie o kolejną grupę ryzyka powikłań pogrypowych – dzieci do 5. roku życia, wśród których wyszczepialność w Polsce jest bardzo niskie (*FluForum 2019*).

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

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

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

### 2.6.4.2 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

W wytycznych *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego* z 2021 r. dotyczących rekomendacji terapeutycznych pacjentów z cukrzycą zawarto również zalecenia dotyczące szczepień ochronnych. Wśród najważniejszych rekomendacji podkreślono, że każde dziecko chore na cukrzycę powinno być zaszczepione zgodnie z aktualnym programem szczepień ochronnych w Polsce. Ponadto, autorzy zalecają coroczne szczepienie dzieci powyżej 6. miesiąca życia i osób dorosłych przeciwko grypie (*PTD 2021*).

## 2.6.5 Wytyczne kliniczne zagraniczne

### 2.6.5.1 World Health Organisation

Na sezon grypowy 2021/2022 WHO zaleca poniższy skład szczepionek przeciwko grypie.

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

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

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

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

### 2.6.5.2 Advisory Committee on Immunization Practices

W 2020 r. amerykańscy eksperci *Advisory Committee on Immunization Practices* wydali rekomendacje dotyczące sezonowych szczepień przeciwko grypie na 2020/2021 r. (*ACIP 2020*). Autorzy podtrzymują zalecenie dotyczące corocznego, rutynowego szczepienia przeciwko grypie wszystkich osób bez przeciwwskazań w wieku  $\geq 6$  miesięcy. W wytycznych nie wskazano żadnego preparatu, który byłby preferowany. Szczepienie zaleca się wykonać pod koniec października. W przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 roku życia, które wymagają dwóch dawek szczepionki, pierwsza dawka powinna być podana gdy to możliwe, tak aby druga dawka (w odstępie 4 tygodni od pierwszej) została wstrzyknięta pod koniec października (*ACIP 2020*).

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

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

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

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

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

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

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

<sup>^</sup> 48 h dla oseltamivir i zanamiwir, 5 dni dla peramiwiru i 17 dni dla baloksawiru.

### 2.6.5.3 American Academy of Pediatrics

Autorzy wytycznych amerykańskiego towarzystwa *American Academy of Pediatrics* podkreślają, że w sezonie grypowym 2020/2021 szczepionki czterowalentne powinny zawierać szczepy wirusa A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Victoria i B/Yamagata (szczepionki trójwaleńne nie zawierają szczepu B/Yamagata). Podkreśla się przy tym, że wszystkie szczepionki przeznaczone do stosowania w pediatrii powinny być czterowalentne (AAP 2020).

Ogółem eksperci silnie rekomendują szczepienie przeciwko grypie u wszystkich w wieku od 6 miesiąca życia (AAP 2020). W tabeli poniżej zestawiono rekomendowane szczepionki przeciwko grypie na sezon 2020/2021 w USA.

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

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

#### 2.6.5.4 National Advisory Committee on Immunization

Członkowie kanadyjskiego towarzystwa *National Advisory Committee on Immunization* zalecają szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań w wieku od 6. miesiąca życia ze szczególnym uwzględnieniem grup ryzyka, do których zalicza się: osoby obciążone wysokim ryzykiem rozwinienia powikłań pogrypowych, osoby stanowiące ryzyko transmisji na innych należących do grupy ryzyka, osoby świadczące podstawowe usługi społeczne oraz osoby z bezpośredniego kontaktu z mięsem skażonym ptasią grypą podczas uboju (NACI 2020).

W Kanadzie dostępnych jest kilka szczepionek przeciwko grypie, a poszczególne preparaty zalecane są w odmiennych grupach wiekowych. W populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. do 23. miesiąca życia trzy szczepionki przeciwko grypie są zarejestrowane do stosowania w Kanadzie: IIV3-SD (inaktywowana szczepionka trójwalentna w standardowej dawce, z ang. *standard-dose trivalent inactivated influenza vaccine*), IIV3-Adj (inaktywowana, adiuwantowa szczepionka trójwalentna, z ang. *trivalent, inactivated, adjuvanted influenza vaccine*), IIV4-SD (inaktywowana szczepionka czterowalentna w

standardowej dawce, z ang. *standard-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine*). NACI preferuje zastosowanie szczepionek czterowalentnych nad trójwalentnymi w tej grupie wiekowej (NACI 2020).

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

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

Tabela 26. Podsumowanie rekomendacji NACI dotyczących szczepionek przeciwko grypie wśród dzieci (NACI 2020).

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

HAART – wysoce aktywne leczenie antyretrowirusowe (z ang. *highly active antiretroviral therapy*); IIV – inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. *inactivated influenza vaccine*); IIV3-Adj – adiuwantowa, inaktywowana, trójwalentna szczepionka przeciwko grypie (z ang. *adjuvanted, trivalent, inactivated influenza vaccine*); IIV3-HD – wysoka dawka trójwalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (z ang. *high-dose trivalent inactivated influenza vaccine*); IIV3-SD – inaktywowana, trójwalentna szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (z ang. *standard-dose trivalent inactivated influenza vaccine*); IIV4-SD – inaktywowana, czterowalentna szczepionka przeciwko grypie



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

### 2.6.5.5 Joint Committee on Vaccination and Immunisation

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

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

### 2.6.5.6 Public Health England - Green Book

W brytyjskim dokumencie dotyczącym organizacji szczepień przeciw grypie w sezonie 2020/2021 zaznaczono, że szczepienia powinny być proponowane najlepiej przed rozpoczęciem sezonu grypowego wszystkim pacjentom w wieku co najmniej 65 lat, osobom w wieku od 6 miesięcy z grupy ryzyka (szczegółowo przedstawionych poniżej) oraz pozostałym dzieciom bez dodatkowych czynników ryzyka, które kwalifikują się do szczepienia w ramach trwającego, stopniowo rozszerzanego programu szczepień dla wszystkich dzieci w wieku od dwóch do < 17 lat (*Green Book 2020*).

Tabela 27. Grupy ryzyka kwalifikowane do szczepienia przeciw grypie (*Green Book 2020*).

Grupa ryzyka	
Przewlekłe choroby płuc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• astma wymagająca przewlekłego stosowania wziewnych lub doustnych GKS lub z zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji w wywiadzie,</li> <li>• POChP, w tym przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma, rozstrzenie płuc, mukowiscydoza, śródmiąższowe zwłóknienie płuc, pylica płuc i dysplazja oskrzelowo-płucna,</li> <li>• dzieci wcześniej hospitalizowane z powodu chorób dolnych dróg oddechowych.</li> </ul>
Przewlekłe choroby serca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wrodzone wady serca, nadciśnienie tętnicze z powikłaniami sercowymi, przewlekła niewydolność serca, osoby wymagające regularnej terapii i / lub obserwacji z powodu choroby niedokrwiennej serca.</li> </ul>
Przewlekłe choroby nerek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła choroba nerek w stadium 3, 4 lub 5, przewlekła niewydolność nerek, zespół nerczycowy, przeszczep nerki.</li> </ul>
Przewlekłe choroby wątroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• marskość wątroby, atrezja dróg żółciowych, przewlekłe zapalenie wątroby</li> </ul>
Przewlekłe choroby neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• udar, przemijający atak niedokrwienności, stany po których czynność oddechowa może być upośledzona (np. zespół polio),</li> <li>• dodatkowo, w oparciu o indywidualną ocenę, lekarze powinni proponować szczepienie osobom podatnym na zagrożenia kliniczne w tym z porażeniem mózgowym, trudnościami w uczeniu się, stwardnieniem rozsianym i chorobami pokrewnymi i</li> </ul>

Grupa ryzyka	
	podobnymi, lub osobom z dziedzicznymi i zwyrodnieniowymi chorobami układu nerwowego i mięśni lub ciężką niepełnosprawnością neurologiczną.
Cukrzyca	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2 wymagająca insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących, cukrzyca kontrolowana dietą.</li> </ul>
Immunosupresja	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunosupresja spowodowana chorobą lub leczeniem, w tym pacjenci poddawani chemioterapii prowadzącej do immunosupresji, po przeszczepieniu szpiku kostnego, zakażeni wirusem HIV w każdym stadium, chorzy na szpiczaka mnogiego lub z zaburzeniami genetycznymi wpływającymi na układ odpornościowy (np. IRAK-4, NEMO, zaburzenia układu dopełniacza),</li> <li>osoby leczone ogólnoustrojowymi steroidami lub takie, które mogą być leczone ogólnoustrojowymi steroidami przez ponad miesiąc w dawce równoważnej prednizolonowi w dawce 20 mg lub większej na dobę (w każdym wieku) lub dzieci poniżej 20 kg w dawce 1 mg lub większej na kg dziennie,</li> <li>trudno jest określić, na jakim poziomie immunosupresji można uznać pacjenta za obciążonego większym ryzykiem poważnych następstw grypy i zaproponować mu szczepienie przeciw grypie. Tę decyzję najlepiej podjąć indywidualnie i pozostawić lekarzowi. Niektórzy pacjenci z obniżoną odpornością mogą wykazywać suboptymalną odpowiedź immunologiczną na szczepionkę.</li> </ul>
Asplenia lub dysfunkcje śledziony	<ul style="list-style-type: none"> <li>w tym stany takie jak homozygotyczna niedokrwiistość sierpowatokrwinkowa i zespół trzewny, które mogą prowadzić do dysfunkcji śledziony</li> </ul>
Ciąża	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w ciąży na każdym jej etapie</li> </ul>
Otyłość chorobliwa	<ul style="list-style-type: none"> <li>BMI <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>

Według doniesień klinicznych wydaje się, że w przypadku dzieci dwie dawki inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie są konieczne do podania w celu uzyskania zadowalającego poziomu przeciwciał (szczególnie u dzieci młodszych, które otrzymują szczepienie po raz pierwszy). **Zastosowanie żywych, atenuowanych szczepionek wiąże się z wytworzeniem większej odporności u dzieci w porównaniu do szczepionek inaktywowanych.** Ponadto, wykazano istotną skuteczność szczepionek LAIV już po 1 dawce u dzieci uprzednio nieszczepionych/. Wobec powyższego, na podstawie danych klinicznych opracowano poniższe rekomendacje w odniesieniu do poszczególnych grup wiekowych pacjentów:

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

przeciwwskazań do podania żywej szczepionki proponuje się profilaktykę czterowalentną szczepionką inaktywowaną (*Green Book 2020*).

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

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

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

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

### 2.6.5.7 Australian Technical Advisory Group on Immunization

Eksperti *Australian Technical Advisory Group on Immunization* wskazują, że szczepienia przeciw grypie należy przeprowadzać u wszystkich osób  $\geq 6$  miesiąca życia i stanowią one najlepszy sposób zapobiegania zachorowaniom i powikłaniom grypy (*ATAGI 2021*). Jak zaznaczono w wytycznych w ramach *National Immunisation Program* w Australii refundowane jest szczepienie dzieci od  $\geq 6$  miesiąca życia do < 5 lat oraz osób w wieku 5 do < 65 lat z grup ryzyka., które podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 29. Grupy ryzyka kwalifikowane do szczepienia przeciw grypie finansowanego w ramach NIP (*ATAGI 2021*).

Czynnik ryzyka	
Choroby serca	• wrodzone wady serca, zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa
Choroby układu oddechowego	• ciężka astma, mukowiscydoza, rozstrzenie oskrzeli, ropna choroba płuc, POChP, przewlekła rozedma płuc
Przewlekłe stany neurologiczne	• dziedziczne i zwyrodnieniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia napadowe, urazy rdzenia kręgowego, zaburzenia nerwowo-mięśniowe
Immunosupresja	• obniżenie odporności spowodowane chorobą lub stosowanym leczeniem, asplenia lub dysfunkcje śledziona, zakażenie wirusem HIV
Cukrzyca i inne zaburzenia metabolizmu	• cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2, przewlekłe zaburzenia metaboliczne
Choroba nerek	• przewlekła niewydolność nerek
Zaburzenia hematologiczne	• hemoglobinopatie
Dzieci w wieku 6 m.ż.-10 lat długoterminowo leczone aspiryną z uwagi na zwiększone ryzyko rozwoju zespołu Reye	
Aborygeni i oraz mieszkańcy Cieśniny Torresa	
Kobiety w ciąży na każdym jej etapie	

Poniżej zestawiono szczepionki dostępne na terenie Australii w 2021 roku, w podziale na grupy wiekowe.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Tabela 30. Szczepionki przeciwko grypie stosowane i zalecane w poszczególnych grupach wiekowych na terenie Australii (ATAGI 2021).

Przedział wiekowy	Szczepionki						
	VAXIGRIP TETRA	Fluquadri	Fluarix Tetra	Influvac Tetra	Afluria Quad	Flucelvax Quad	Fluad Quad
6 mies. – < 3 lat	+	+	+	X	X	X	X
≥3 – 5 lat	+	+	+		X	X	X
≥5 – 9 lat	+*	,+	+*		+*	X	X
≥9- < 65 lat	+*	+	+*		+*	+	X
≥ 65 lat	+	+	+		+	+	+

\* finansowany przez NIP u mieszkańców Australii, z poszczególnymi schorzeniami (ATAGI 2021).

### 2.6.5.8 Global Initiative for Asthma

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

### 2.6.6 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów opublikowanych przez towarzystwa krajowe oraz 8 dokumentów opublikowanych przez towarzystwa zagraniczne.

Autorzy odnalezionych wytycznych, zarówno krajowych jak i zagranicznych, zgodnie zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań w wieku od 6. miesiąca życia. Zdaniem większości towarzystw preferowanym wyborem są szczepionki czterowalentne. Dodatkowo brytyjscy eksperci zwracają również uwagę na przewagę szczepionek żywych, atenuowanych w porównaniu do szczepionek inaktywowanych, w zakresie uodpornienia populacji pediatrycznej w wieku 2 - < 18 lat (*Green Book 2020*). Z tego względu zaleca się stosowanie preparatów LAIV jako szczepionek pierwszego wyboru w tej grupie wiekowej, jeśli nie występują przeciwwskazania (*JCVI 2020*). Polscy eksperci wskazują, że dla dzieci po ukończeniu 2 roku życia do 18 roku życia dostępna jest żywa, atenuowana, czterowalentna szczepionka przeciw grypie Fluenz Tetra® (*Mastalerz-Migas 2020, KLR 2019*). Warto zaznaczyć, że szczepionka ta jest również rekomendowana i refundowana do stosowania w ramach narodowego programu szczepień w Wielkiej Brytanii (*Green Book 2020*).

Tabela 31. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących szczepionek przeciwko grypie.

Towarzystwo	Data	Rekomendacja
<b>Wytyczne krajowe</b>		
<b>Polskie Towarzystwo Pneumonologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Pediatryczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy (Mastalerz-Migas 2020, PTMR 2019)</b>	2020 2019	Zaleca się szczepienia przeciwko grypie u wszystkich zdrowych dzieci bez przeciwwskazań od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku 6-60 miesięcy. W wytycznych podkreślono, że od sezonu 2019/2020 w Polsce dostępna jest żywa, atenuowana, czterowalentna szczepionka przeciw grypie Fluenz Tetra, zarejestrowana do stosowania u Mastalerz-Migas 2020, PTMR 2019 dzieci po ukończeniu 2 roku życia do 18 roku życia
<b>Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR 2019)</b>	2019	Szczepienie przeciwko grypie zaleca się wszystkim osobom, które ukończyły 6. miesiąc życia o ile nie występują przeciwwskazania. Szczególne wskazania do szczepienia istnieją w przypadku osób z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych. Autorzy rekomendują stosowanie szczepionek czterowalentnych.
<b>Stanowisko ekspertów FluForum (FluForum 2019)</b>	2019	Eksperti rekomendują rozszerzenie wskazań refundacji szczepionki przeciwko grypie o grupę osób narażonych na wystąpienie powikłań pogrypowych – dzieci do 5. roku życia. W grupach wiekowych 24- 36 m.ż. oraz 3-17 r.ż. podkreśla się możliwość szczepienia produktem Fluenz Tetra. Dla osób w wieku od 3 lat (36 mies.) do 17 r.ż. dostępne są szczepionki Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra oraz Fluenz Tetra.
<b>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2021)</b>	2021	Każde chore na cukrzycę dziecko powinno być szczepione zgodnie z aktualnym programem szczepień ochronnych. Zaleca się coroczne szczepienie przeciwko grypie osobom w wieku powyżej 6. miesiąca życia.
<b>Wytyczne zagraniczne</b>		
<b>World Health Organisation (WHO 2021, WHO 2020a)</b>	2020	Rekomenduje się szczepienie przeciwko grypie szczególnie dzieciom w wieku do 6. do 59. miesiąca życia.
<b>Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP 2020)</b>	2020	Zaleca się coroczne, rutynowe szczepienia przeciwko grypie wszystkim osób bez przeciwwskazań w wieku od ≥ 6 miesiąca życia.
<b>American Academy of Pediatrics (AAP 2020)</b>	2020	Autorzy wytycznych podkreślają, że szczepionki przeciwko grypie stosowane u dzieci powinny być czterowalentne. Towarzystwo AAP silnie rekomenduje szczepienia przeciwko grypie u wszystkich osób w wieku od 6. miesiąca życia.
<b>National Advisory Committee on Immunization (NACI 2020)</b>	2020	Ogółem rekomenduje się profilaktyczne szczepienie przeciwko grypie u wszystkich osób bez przeciwwskazań w wieku od 6. miesiąca życia. Wśród dzieci w wieku do 6. miesiąca życia do 17 lat eksperci NACI preferują zastosowanie szczepionek czterowalentnych.
<b>Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI 2020)</b>	2020	W populacji pediatrycznej w wieku od 2 do < 18 roku życia (z grupy ryzyka) zdaniem ekspertów JCVI <b>szczepionką pierwszego wyboru jest LAIV</b> . Dla osób z przeciwwskazaniami do zastosowania żywej, atenuowanej szczepionki rekomenduje się zastosowanie QIV. Z kolei, w przypadku pacjentów w wieku < 2 lat z grupy ryzyka preferowaną szczepionką jest QIV hodowane na zarodkach kurzyczych
<b>Public Health England - Green Book (Green Book 2020)</b>	2020	Szczepienie zaleca się wszystkim pacjentom w wieku co najmniej 65 lat, osobom w wieku od 6 miesięcy z grupy ryzyka oraz pozostałym dzieciom bez dodatkowych czynników ryzyka, które kwalifikują się do szczepienia w ramach trwającego, stopniowo rozszerzanego programu szczepień dla wszystkich dzieci w wieku od dwóch do < 17 lat. W wytycznych zaznaczono, że zastosowanie żywych, atenuowanych szczepionek wiąże się z wytworzeniem większej odporności u dzieci w porównaniu do szczepionek inaktywowanych. Jako

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Towarzystwo	Data	Rekomendacja
		szczepionkę rekomendowaną u dzieci w wieku 2-<18 lat, bez względu na czynniki ryzyka, wskazano produkt Fluenz Tetra.
<b>Australian Technical Advisory Group on Immunization</b> (ATAGI 2021)	2021	Szczepienia przeciw grypie należy przeprowadzać u wszystkich osób $\geq 6$ miesiąca życia. W ramach <i>National Immunisation Program</i> w Australii refundowane jest szczepienie dzieci od $\geq 6$ miesiąca życia do $< 5$ lat oraz osób w wieku 5 do $< 65$ lat z grup ryzyka.
<b>Global Initiative for Asthma</b> (GINA 2020, GINA 2020a)	2020	Zaleca się szczepienie na grypę chorych na astmę.

### 2.6.7 Refundacja w Polsce

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

Obecnie ze środków publicznych w ramach budżetu państwa (NFZ i Ministerstwa Zdrowia) pełnym finansowaniem objęte są wyłącznie rekomendowane szczepienia obowiązkowe zdefiniowane w Programie Szczepień Ochronnych (PSO). Wytyczne zawarte w najnowszym PSO na rok 2021 klasyfikują szczepienie przeciwko grypie jako świadczenie zalecane ze wskazań klinicznych lub indywidualnych.

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

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

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

Projekty programów polityki zdrowotnej podlegają opiniowaniu przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, a następnie wytworzony w toku oceny raport szczegółowy przekazywany jest Radzie Przejrzystości przygotowującej opinię w sprawie zasadności realizacji projektu programu polityki zdrowotnej. W oparciu o wyżej wymienione dokumenty przygotowywana jest opinia Prezesa Agencji, która jest następnie przekazywana do jednostki samorządu terytorialnego i zamieszczana na stronie internetowej AOTMiT w zakładce Biuletynu Informacji Publicznej (AOTMiT 2017).

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

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

Tabela 32. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce (Ernst & Young 2013, MZ 2008).

Typ świadczenia	Osoby ubezpieczone	Osoby nieubezpieczone
Badanie kwalifikacyjne	Narodowy Fundusz Zdrowia	Indywidualnie

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

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

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

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

Tabela 33. Szczepionki przeciwko grypie dostępne w Polsce.

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

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie



Nazwa	Rodzaj	Podanie	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne*	Cena w PL*
			zachorowaniu na grypę wywołaną przez dwa podtypy wirusa A oraz dwie linie wirusa grypy B zawarte w szczepionce.		

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

\* zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 18.02.2021 r. (MZ 18/02/2021); dotyczy wskazania w ramach listy aptecznej; produkt leczniczy VaxigripTetra finansowany jest również w ramach załącznika C do Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

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

Z uwagi na wzmożone zainteresowanie szczepieniami przeciwko grypie w czasie pandemii COVID-19 w październiku 2020 r. Resort zdrowia wyraził zgodę na czasowe dopuszczenie do użytku dodatkowych 10 tyś. dawek indyjskiego produktu VaxiFlu 4 z zaznaczeniem, że szczepionka ma być dostarczona do Polski w ciągu 60 dni. VaxiFlu 4 to szczepionka czterowalentna, inaktywowana (MZ 2020).

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie w Polsce refundacją objęte są trzy preparaty czterowalentnych szczepionek przeciwko grypie – VaxigripTetra, Fluenz Tetra® i Influvac Tetra. Profilaktyką objęte są pośrednio dzieci w wieku < 6 mies., gdyż produkt VaxigripTetra, (jak również Influvac Tetra) jest finansowany u kobiet w ciąży, co pozwala na bierne uodpornienie niemowląt. Ponadto, dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia mają możliwość skorzystania z dofinansowania na szczepionki VaxigripTetra oraz Fluenz Tetra. Fluenz Tetra® jest szczepionką żywą, atenuowaną. Powyższa szczepionka ma postać donosową, co znacznie ułatwia szczepienie dzieci młodszych. Refundacja szczepienia przeciwko grypie w Polsce obejmuje również grupę wiekową 18-65 lat, dla której dostępne są preparaty: VaxigripTetra oraz Influvac Tetra, a także grupę wiekową ≥ 65 lat, dla której dostępny jest produkt VaxigripTetra. [REDACTED]

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie [REDACTED]

### 3 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Fluenz Tetra, żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie zarejestrowany jest do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat (*ChPL Fluenz Tetra® 2020*), u których nie występują przeciwwskazania do szczepienia.

Produkt leczniczy Fluenz Tetra® nie może być zastosowany u osób z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (np. żelatynę) lub na gentamycynę (możliwe pozostałości śladowe). Z uwagi na sposób otrzymywania szczepionki QLAIV nie należy podawać osobom z ciężką reakcją alergiczną (anafilaksją) na jaja lub białka jaja kurzego (np. albuminę jaja kurzego) (*ChPL Fluenz Tetra® 2020*).

Szczepienie produktem leczniczym Fluenz Tetra® nie może być również przeprowadzone u dzieci i młodzieży 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 (*ChPL Fluenz Tetra® 2020*).

Nie należy również szczepić tym produktem dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat leczonych salicylanami, ze względu na związek zespołu Reye'a z salicylanami i infekcją grypy wywołaną wirusem typu dzikięgo (*ChPL Fluenz Tetra® 2020*).

Produktu Fluenz Tetra® nie należy podawać dzieciom ani młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem, ponieważ podczas badań klinicznych nie badano stosowania produktu Fluenz Tetra® w tej grupie pacjentów. Podobnie, produktu leczniczego Fluenz Tetra® nie należy stosować u niemowląt i małych dzieci w wieku do 24 miesięcy ze względu na bezpieczeństwo stosowania — zwiększoną liczbę hospitalizacji oraz częstość występowania świszczącego oddechu w tej populacji (*ChPL Fluenz Tetra® 2020*).

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają szczepienie przeciwko grypie w populacji osób bez przeciwwskazań, począwszy od 6 m.ż. (*Mastalerz-Migas 2020, PTMR 2019, KLR 2019, ACIP 2020, AAP 2020, NACI 2020, Green Book 2020, ATAGI 2020*) szczepionkami czterowalentnymi. Brytyjski *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) jednoznacznie wskazuje na zastosowanie LAIV w grupie dzieci od 2 r.ż. jako

preferowanej opcji postępowania ze względu na wysoką skuteczność kliniczną u dzieci, zwłaszcza po podaniu tylko jednej dawki, potencjalną możliwość zapewnienia oporności krzyżowej wobec innych krążących szczepów wirusa, większą akceptowalność podania donosowego przez dzieci oraz ich rodziców lub opiekunów oraz dłużej utrzymującą się odpowiedź immunologiczną ze względu na odtwarzanie naturalnej drogi zakażenia co indukuje skuteczniejszą pamięć układu odpornościowego w porównaniu do szczepionek inaktywowanych (*JCVI 2020, Green Book 2020*).

Obecnie wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Fluenz Tetra® w Polsce obejmują jedynie grupę wiekową dzieci od ukończonego 24 do ukończonego 60 miesiąca życia. Dodatkowo dla tej grupy wiekowej dostępna jest również czterowalentna szczepionka inaktywowana, VaxigripTetra. Profilaktyką objęte są również pośrednio dzieci w wieku < 6 mies., gdyż szczepionki inaktywowane, VaxigripTetra oraz Influvac Tetra, są finansowane u kobiet w ciąży, co pozwala na bierne uodpornienie niemowląt. Refundacja szczepienia przeciwko grypie w Polsce obejmuje również grupę wiekową 18-65 lat, dla której dostępne są preparaty: VaxigripTetra oraz Influvac Tetra, a także grupę wiekową ≥ 65 lat, dla której dostępny jest produkt VaxigripTetra (*MZ 18/02/2021*). 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.

Należy podkreślić, że według ekspertów Rady Naukowej Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy szczepienie przeciwko grypie powinno być szczególnie istotne w tym sezonie z uwagi na ryzyko nałożenia się infekcji wirusowych dróg oddechowych, w tym koronawirusem SARS-CoV2. W przeciwieństwie do zakażenia SARS-CoV2, uważa się zachorowania na grypę u dzieci obciążone są wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu i z tego względu stanowią one jedną z najważniejszych grup, które powinny zostać objęte profilaktyką. Wydaje się, że do czasu upowszechnienia szczepienia na COVID-19 najlepszą drogą zapobiegania zakażenia wirusem SARS-CoV2 jest ograniczenie kontaktów społecznych, podczas gdy w przypadku grypy są nią szczepienia ochronne. Zdaniem ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy zwiększenie odsetka szczepionych na grypę osób uprości diagnostykę różnicową grypy od COVID-19. Ponadto sugeruje się, że osoby zaszczepione na grypę mogą być mniej narażone na zakażenie SARS-CoV2 w kolejnych falach zakażeń (*OPZG 2020a*). Podkreśla się również, że obecność obu patogenów potęguje uciążliwe objawy i potencjalnie może prowadzić do wystąpienia cięższych powikłań, co w konsekwencji wpłynie na liczbę hospitalizacji. Zastosowanie szczepień ochronnych na grypę pozwoli więc utrzymać wydajność systemu opieki zdrowotnej w czasie pandemii COVID-19 (*AAP 2020*).

Wobec powyższego, rozważając niezaspokojone potrzeby zdrowotne w polskich warunkach refundacyjnych polskiej, populację wnioskowaną stanowić będą [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] bez przeciwwskazań do szczepień, jako iż ta grupa wiekowa całkowicie pozbawiona jest dostępu do refundowanego szczepienia przeciw grypie. Finansowanie w tej podgrupie szczepionki pozwalającej ma łatwą i bezbolesną aplikację może nie tylko zapewnić odporność indywidualną, ale również dzięki poprawie wyszczepialności wpłynąć na rozwój odporności zbiorowiskowej w populacji. Ze względu jednak na kryteria wiekowe sztucznie warunkowane kryteriami refundacyjnymi, aby nadmiernie nie ograniczać dostępności danych klinicznych, należy dopuścić badania w populacji dzieci i młodzieży w zakresie wiekowym zgodnym z kryteriami rejestracyjnymi, wyróżniając wyniki w docelowej populacji wiekowej, jeżeli będą dostępne.

## 4 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z zaproponowanymi warunkami rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla szczepionki Fluenz Tetra, populację docelową stanowią [REDACTED]

Liczebność populacji [REDACTED] w Polsce wynosi, według najnowszych danych Głównego Urzędu Statystycznego (stan w dniu 30 czerwca 2020 r.), [REDACTED] (GUS 2020).

Na podstawie opinii ekspertów, przedstawionych podczas Advisory Board zorganizowanego przez Wnioskodawcę dnia 6 grudnia 2018 r. w Warszawie, szacuje się, że przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie sezonowej występują u około [REDACTED] % osób.

Szacowana liczebność populacji [REDACTED] [REDACTED] według stanu na dzień 30.06.2020.

## 5 Opis ocenianej interwencji – Fluenz Tetra

Produkt leczniczy Fluenz Tetra® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2013 r.

Szczepionka Fluenz Tetra® jest zarejestrowana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat (*ChPL Fluenz Tetra® 2020*). Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO.

Proces wytwarzania produktu Fluenz Tetra jest identyczny jak proces wytwarzania produktu Fluenz. Szczepy wirusa grypy w produkcie Fluenz Tetra® są przystosowane do warunków niskiej temperatury, wrażliwe na oraz atenuowane. Dzięki temu replikują się one w nosogardzieli i wywołują zwiększenie odporności (*ChPL Fluenz Tetra® 2020*). Złożoność procesu wytwarzania szczepionki oraz konieczność zapewnienia „zimnego łańcucha” jej transportu i przechowywania wpływa na całkowity, relatywnie wysoki koszt produktu leczniczego.

### 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 06.08.2020 r. (*ChPL Fluenz Tetra® 2020*).

Tabela 34. Opis ocenianej interwencji – Fluenz Tetra

Charakterystyka produktu leczniczego	
Zagadnienia rejestrowane	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)	w zapobieganiu grypie [REDACTED]

Charakterystyka produktu leczniczego	
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/887/003 Kartonowe pudełko otwierane od góry. 1 rozpylacz EU/1/13/887/004 Kartonowe pudełko otwierane od góry. 10 rozpylaczy
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
Grupa farmakoterapeutyczna	Szczepionki przeciw grypie, wirus grypy żywy atenuowany
Kod ATC	J07BB03
Dostępne preparaty	Kartonowe pudełko otwierane od góry. 1 rozpylacz 0,2 ml Kartonowe pudełko otwierane od góry. 10 rozpylaczy po 0,2 ml
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Właściwości farmakodynamiczne</u>
	Od 1985 roku na świecie rozprzestrzeniają się dwie różne linie wirusa grypy typu B – Victoria oraz Yamagata. Produkt Fluenz Tetra® jest tetravalentną szczepionką zawierającą antygeny przeciwko czterem szczepom wirusa grypy – szczepowi typu A/(H1N1), szczepowi typu A/(H3N2) oraz dwóm szczepom typu B (po jednym z każdej linii). Proces wytwarzania produktu Fluenz Tetra® jest identyczny jak proces wytwarzania produktu Fluenz. Szczepy wirusa grypy w produkcie Fluenz Tetra® są (a) <i>przystosowane do warunków niskiej temperatury (ang. cold-adapted, ca)</i> ; (b) <i>wrażliwe na temperaturę (ang. temperature-sensitive, ts)</i> oraz (c) <i>atenuowane (ang. attenuated, att)</i> . Dzięki temu replikują się one w nosogardzieli i wywołują zwiększenie odporności.
Wskazanie	<u>Właściwości farmakokinetyczne</u>
	Nie dotyczy.
Dawkowanie i sposób podawania	Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat. Produkt Fluenz Tetra® należy stosować w oparciu o oficjalne zalecenia.
	<u>Dawkowanie</u> <i>Dzieci i młodzież od 24 miesięcy</i> : 0,2 ml (podawane po 0,1 ml do każdego nozdrza). Dzieciom, które nie były uprzednio szczepione przeciw grypie sezonowej, należy podać drugą dawkę w odstępie co najmniej 4 tygodni.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

### Charakterystyka produktu leczniczego

Produktu leczniczego Fluenz Tetra® nie należy stosować u niemowląt i małych dzieci w wieku do 24 miesięcy ze względu na bezpieczeństwo stosowania – zwiększoną liczbę hospitalizacji oraz częstość występowania świszczącego oddechu w tej populacji.

#### Sposób podawania

Immunizację należy przeprowadzić poprzez podanie do nosa.

#### **Produktu leczniczego Fluenz Tetra® nie wolno podawać we wstrzyknięciu.**

Produkt leczniczy Fluenz Tetra® jest podawany jako dawka podzielona do obu nozdrzy. Natychmiast lub krótko po podaniu połowy dawki do jednego nozdrza podać drugą połowę dawki do drugiego nozdrza. Pacjent może oddychać normalnie, podczas podawania szczepionki – nie ma potrzeby aktywnego wdychania lub wciągania do nosa.

- 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.

Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Tak jak w przypadku większości szczepionek, zawsze należy zapewnić dostęp do odpowiedniego leczenia i opieki lekarskiej na wypadek konieczności opanowania reakcji anafilaktycznej lub poważnego działania niepożądanego związanego z nadwrażliwością po podaniu produktu Fluenz Tetra.

Produktu Fluenz Tetra® nie należy podawać dzieciom ani młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem, ponieważ podczas badań klinicznych nie badano stosowania produktu Fluenz Tetra® w tej grupie pacjentów.

Należy poinformować osoby przyjmujące szczepionkę, że produkt leczniczy Fluenz Tetra® jest szczepionką zawierającą atenuowane żywe wirusy i że istnieje możliwość przeniesienia wirusa na osoby z obniżoną odpornością. Osoby przyjmujące szczepionkę powinny, w miarę możliwości, unikać bliskiego kontaktu z osobami o znacznie obniżonej odporności (np. biorcami szpiku kostnego wymagającymi izolacji) przez 1-2 tygodnie po szczepieniu. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Fluenz szczytowa wykrywalność wirusa szczepionkowego występowała w 2-3 dniu po szczepieniu. W sytuacjach, w których styczność z osobami o znacznie obniżonej odporności jest nieunikniona, należy rozważyć potencjalne ryzyko przeniesienia wirusa ze szczepionki przeciw grypie wobec ryzyka zarażenia się i przeniesienia wirusa grypy typu dzikiego.

### Przeciwwskazania

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie



### Charakterystyka produktu leczniczego

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

W żadnym wypadku nie wolno podawać produktu Fluenz Tetra® we wstrzyknięciu.

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa donosowego podawania produktu Fluenz Tetra® dzieciom z nieskorygowanymi wadami twarzoczaszkowymi.

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Fluenz Tetra jest finansowany ze środków publicznych w ramach listy aptecznej we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonego 24. m.ż. do ukończonego 60 m.ż. (MZ 18/02/2021).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

## 6 Rekomendacji agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Fluenz Tetra® był oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2019 r. W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze informacje dotyczące tego wniosku refundacyjnego.

Tabela 35. Wniosek refundacyjny dla produktu Fluenz Tetra.

Nr zlecenia	Wskazanie	Decyzja
65/2019 Data: 18.03.2020 (SRP 44/2019, AOTMiT 42/2019)	Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia	SRP: rekomendacja <b>pozytywna warunkowa</b> Opinia Prezesa AOTMiT: rekomendacja <b>pozytywna warunkowa</b> (wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka lub znaczące obniżenie ceny).

W przypadku wniosku refundacyjnego z 2019 r. zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT refundacja była określona jako zasadna pod warunkiem modyfikacji kosztów szczepionki. Swoją decyzję argumentowano faktem, iż podanie szczepionki jest rekomendowanym sposobem zapobiegania zachorowaniem na grypę.

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Fluenz Tetra® przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

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

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Fluenz Tetra® odnaleziono na stronie HAS. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 09.03.2021 r.

Tabela 36. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Fluenz Tetra®.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2015	pozytywna	Populacja: dzieci w wieku od 24 miesiąca życia do 18 roku życia.
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	-	-
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	-	-	-
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	-	-	-
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	-	-	-
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	-	-	-
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	-	-	-
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	-	-	-

Rekomendacja opracowana przez francuską agencję *Haute Autorité de Santé* dotyczyła produktu leczniczego Fluenz Tetra® w populacji osób dzieci w wieku 2-18 lat i została wydana w 2015 r. W ocenie korzyści klinicznej (z fr. *Service médical rendu*, SMR) Komisja Przejrzystości (*Commission de la Transparence*) wskazywała, że faktyczna korzyść wynikająca ze stosowania produktu leczniczego Fluenz Tetra® jest znacząca. W trakcie oceny poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych (z fr. *Amélioration du service médical rendu*, ASMR) uznano, że stosowanie szczepionki nie przynosi dodatkowych korzyści w populacji docelowej w porównaniu z istniejącą praktyką kliniczną (poziom V wg. ASMR) (HAS 2015).

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

## 7 Dobór komparatorów

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

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

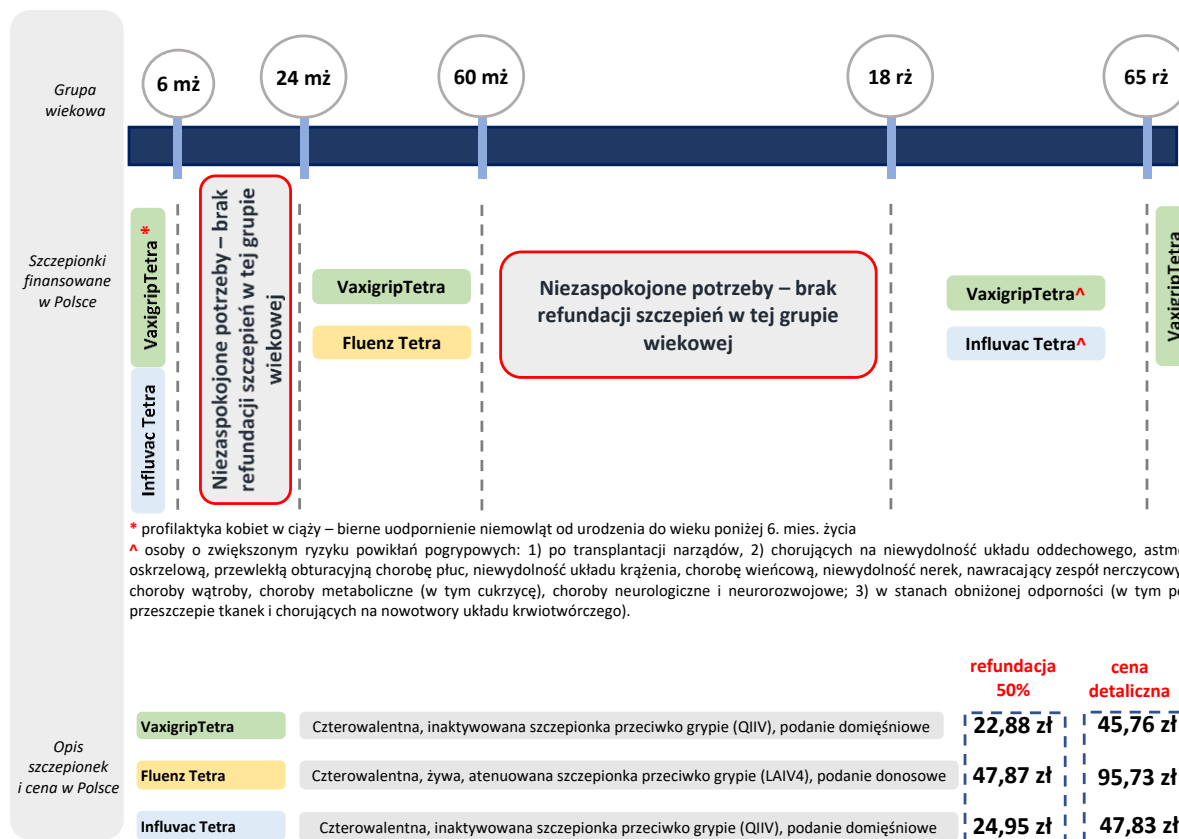
Zgodnie z zapisami ChPL dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalenta, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra<sup>®</sup>, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa. Jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra<sup>®</sup> (*ChPL Fluenz Tetra<sup>®</sup> 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*).

Z uwagi na powyższe ocena kliniczna produktu Fluenz Tetra<sup>®</sup> powinna rozpocząć się od porównawczej oceny wpływu dodania czwartego szczepu wirusa na immunogenność każdego zawartego w szczepionce szczepu oraz bezpieczeństwa szczepionki – porównanie QLAIV versus TLAIV. Potwierdzenie porównywalnej immunogenności poszczególnych szczepów oraz bezpieczeństwa QLAIV pozwala na uwzględnienie w dalszej ocenie dowodów dla TLAIV dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych i ocenę żywej atenuowanej szczepionki w porównaniu do braku szczepienia oraz szczepionki inaktywowanej.

W Polsce w sezonie 2020/2021 dostępne są jedynie czterowalentne szczepionki przeciw grypie: atenuowana – Fluenz Tetra<sup>®</sup> oraz inaktywowane – VaxigripTetra, Influvac Tetra, Fluarix Tetra. Spośród wymienionych, aktualnie finansowaniem ze środków publicznych w populacji pediatrycznej objęte są wyłącznie szczepionki czterowalentne, VaxigripTetra i Fluenz Tetra. Obie szczepionki finansowane są dla dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia (*MZ 18/02/2021*).

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

Tabela 37. Aktualna sytuacja refundacyjna szczepień przeciwko grypie w Polsce (MZ 18/02/2021).



Produkt leczniczy Fluenz Tetra® wskazany jest dla dzieci i młodzieży w wieku od 24 mies. do < 18 lat.

Istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej w tej grupie stanowi ona właściwą wnioskowaną populację docelową.

Rozpatrując wskazania rejestracyjne pozostałych dostępnych w Polsce preparatów należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy VaxigripTetra może być zastosowany w tej grupie wiekowej, jako iż może być stosowany u dzieci od ukończenia 6. m.ż. Podobnie, produkt leczniczy Influvac Tetra wskazany jest do stosowania u dzieci w wieku od 3 lat. Z tego względu należy uwzględnić w rozważaniach nad komparatorem także szczepionki QIV.

Biorąc pod uwagę niską wyszczepialność oraz brak refundowanych szczepionek przeciw grypie w docelowej podgrupie wiekowej, jako główny komparator dla QLAIV w polskich warunkach należy wskazać

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

przede wszystkim brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych). Dodatkowo, biorąc pod uwagę konkurencyjność cenową szczepionek QIV w sytuacji refundacji produktu Fluenz Tetra jako dodatkowy komparator można wskazać czterowalentne szczepionki inaktywowane (QIV, nieobjęte refundacją w populacji docelowej, komparator dodatkowy). Uwzględniając jednak specyfikę rejestracji i oceny klinicznej szczepionek jako komparatory dla szczepionki czterowalentnej żywej atenuowanej Fluenz Tetra® w analizie klinicznej należy liczbę komparatorów poszerzyć, by umożliwić pośrednie wnioskowanie na podstawie dowodów dla TLAIV i przyjąć:

- 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).

## 8 Dobór punktów końcowych

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

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

Zgodnie z zapisami ChPL dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalenta, 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. Jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra (*ChPL Fluenz Tetra<sup>®</sup> 2020*). Zgodnie z podejściem zaakceptowanym przez organy rejestracyjne (EMA i FDA) w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki QLAIV dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamienienie 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*).

Dodatkowo należy podkreślić, że wytyczne opracowane przez organy rejestracyjne szczegółowo definiują kryteria oceny immunogenności w przypadku szczepionek inaktywowanych u osób dorosłych, podczas gdy informacje dotyczące populacji dzieci, a także szczepionek żywych atenuowanych są nieliczne (*EMA 2016, EMA 2017, FDA 2007*). W wytycznych EMA zwrócono jedynie uwagę, że badania dotyczące skuteczności szczepionek LAIV powinny być prowadzone w określonych populacjach, wybranych z uwagi na wiek (przyczyną jest brak potwierdzonej korelacji pomiędzy parametrami oceniającymi immunogenność a poziomem ochrony przeciwko zachorowaniu na grypę) (*EMA 2017*). Badania włączone do oceny szczepionki Fluenz Tetra spełniają wymogi EMA w tym zakresie.

Zgodnie z zaleceniami EMA (*EMA 2016, EMA 2017*) i FDA (*FDA 2007*) ocenę immunogenności szczepionek przeprowadza się dla każdego zawartego w szczepionce szczepu. Należy uwzględnić badanie swoistych poziomów miana przeciwciał przeciw hemaglutyninie w teście hamowania hemaglutynacji (HAI, z ang. *Hemagglutination-Inhibition*) po podaniu szczepionek przeciw grypie, które nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności

szczepionki oraz test seroneutralizacji, oceniający funkcjonalne przeciwciała, zazwyczaj przeprowadzany jako ocena zdolności do hamowania namnażania wirusa grypy.

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

- średniej geometrycznej miana przeciwciał anty-HA przed i po szczepieniu (ang. *geometric mean antibody titer* – GMT) oraz krotności przyrostu średnich geometrycznych (miana po szczepieniu w odniesieniu do miana przed szczepieniem) – GMFR (ang. *geometric mean fold rise*), 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;
- serokonwersji/seroodpowiedzi (ang. *seroconversion/seroprotection*), gdzie serokonwersję definiowano jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych u osób seronegatywnych przed szczepieniem (bez wykrywalnego miana przeciwciał), a seroodpowiedź jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych u osób nie-seronegatywnych;
- seroprotekcji – wystąpienie miana przeciwciał  $\geq 32$ . 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 2000, Forrest 2008, He 2006, Treanor 1999*). Ponadto ocena seroprotekcji jest stosowana u dorosłych, natomiast u dzieci nie ma zastosowania, także w przypadku szczepionek inaktywowanych (*Black 2011*).

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



Zalecenia organów rejestracyjnych zwracają jednak uwagę na liczne ograniczenia dotyczące możliwości oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek (EMA 2017, FDA 2007). Należy bowiem mieć na uwadze, że w badaniu klinicznym większość zarejestrowanych w trakcie jednego lub kilku sezonów epidemicznych zachorowań na grypę będzie dotyczyła dominującego w tym sezonie szczepu wirusa, zatem nie będzie możliwa w jednym badaniu kliniczna ocena skuteczności wobec wszystkich zawartych w szczepionce szczepów. Jeżeli badanie będzie przeprowadzone w sezonie, w którym dopasowanie rekomendowanych szczepów zawartych w szczepionce do tych krążących nie jest optymalne, nie będzie możliwe wykazanie skuteczności szczepionki na poziomie istotnych klinicznie punktów końcowych. Podobnie, gdy badanie będzie prowadzone w sezonie bez epidemii grypy w populacji (w takim przypadku niska częstość zdarzeń będzie uniemożliwiała ocenę statystyczną większości klinicznych punktów końcowych, zwłaszcza śmiertelności, lub wymagałaby ekstremalnie dużych liczebności obserwowanej populacji). Dodatkowo eksperci organów rejestracyjnych zwracają uwagę na uwarunkowania epidemiologiczne, przez co trudno *a priori* oszacować liczbę sezonów wymaganych do obserwacji w badaniu klinicznym, ze względu na trudne do przewidzenia dopasowanie rekomendowanych szczepów i występowanie okresów zwiększonej zachorowalności w populacji (EMA 2017). Podobnie FDA dostrzega, że uwzględnienie w porównawczych badaniach klinicznych z oceną klinicznie istotnych punktów końcowych niektórych grup pacjentów może być utrudnione i w tych populacjach ocena skuteczności klinicznej może być oparta na odpowiedniej ocenie immunogenności (FDA 2007), zwłaszcza, że wystąpienie istotnej odpowiedzi immunologicznej jest skorelowane dodatnio z poziomem ochrony przed zachorowaniem na grypę (Beyer 2004, Bugarini 2010).

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fluenz Tetra. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2020*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeglądów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) dotyczących szczepionki czterowalentnej żywej, atenuowanej zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o przedstawiony poniżej schemat PICOS. Odzwierciedla on 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 umożliwi 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.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z

uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS.

Tabela 38. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )		<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 (QLAIV), podawana donosowo, zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluenz Tetra®/ Flumist Quadrivalent®</li> <li>szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV) – Fluenz®/ Flumist® (badania umożliwiające porównanie z brakiem szczepienia/placobo lub TIV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>QLAIV 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 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)</li> <li>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</li> </ul>
<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>dla porównania QLAIV vs TLAIV: ocena immunogenności (GMT, GMFR, stosunek GMT, serokonwersja/seroodpowiedź, seroprotekcja), ocena skuteczności klinicznej, ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane spodziewane, ang. <i>solicited</i>, oraz zdarzenia pojawiające się spontanicznie w okresie 28 dni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż uwzględniane punkty końcowe</li> </ul>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>obserwacji po szczepieniu, ang. <i>unsolicited</i>, ciężkie zdarzenia niepożądane, SAEs, i przypadki wystąpienia przewlekłych chorób w okresie 180 dni po szczepieniu)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>badania bez randomizacji oceniające QLAIV: ocena skuteczności (efektywność szczepionki, grypa potwierdzona wirusologicznie), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie okresu obserwacji po podaniu szczepionki)</li> </ul>	
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.

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

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania czterowalentnej atenuowanej szczepionki przeciw grypie w populacji docelowej określonej we wniosku.

Analiza ekonomiczna produktu Fluenz Tetra® zostanie przeprowadzona z wykorzystaniem modelu globalnego Wnioskodawcy, mającego strukturę dynamicznego modelu rozprzestrzeniania się epidemii. W modelu zostaną uwzględnione koszty i wyniki zdrowotne (wizyty, hospitalizacje, zgony, utracone lata życia i QALY) związane z grypą w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy. Model będzie adaptowany do polskich warunków w oparciu o polskie dane kosztowe, epidemiologiczne i demograficzne oraz użyteczności w populacji polskiej, wyszczepialność w populacji docelowej oraz parametry ogólne modelu (stopa dyskontowania przyszłych utraconych lat życia, próg kosztowej efektywności technologii medycznych). W analizie ekonomicznej zostaną porównane dwa scenariusze profilaktyki grypy – istniejący, odzwierciedlający aktualną strukturę zaszczepień przeciwko grypie w populacji polskiej, oraz nowy – po wprowadzeniu refundacji szczepionki Fluenz Tetra®. Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej będą lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej zostanie przedstawiony w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora.

Zgodnie z wytycznymi analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywy wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ze względu na wysokie koszty pośrednie grypy, wielokrotnie przekraczające koszty bezpośrednie – zasadne jest także wykonanie analizy z perspektywy społecznej. Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności zostanie przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników zostanie wykonana probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA), natomiast w ramach analizy konwergencji zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania szczepionki LAIV w profilaktyce grypy sezonowej u dzieci.

Zarówno w analizie ekonomicznej, jak i w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, będą uwzględnione zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMIT 2016).

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Fluenz Tetra<sup>®</sup>, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w populacji [REDACTED].

Analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona w następujących etapach: (i) oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego; (ii) określenie aktualnych (scenariusz istniejący) i przyszłych (scenariusz nowy) udziałów opcjonalnych strategii profilaktyki grypy sezonowej, stosowanych w populacji docelowej; (iii) określenie kosztów jednostkowych (koszty szczepionek i leczenia grypy); (iv) obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Oszacowania zmiany wydatków płatnika zostaną przedstawione w wariantcie podstawowym, w dwóch wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym) oraz w wariantach analizy wrażliwości. W związku ze współpłaceniem pacjentów za ocenianą interwencję, w analizie zostanie wzięta pod uwagę zarówno perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jak i perspektywa pacjenta (PP), uwzględniając koszty bezpośrednie – koszty szczepionek i koszty leczenia grypy. Analiza będzie przeprowadzona w horyzoncie pierwszych dwóch lat finansowania wnioskowanej technologii, z uwzględnieniem obecnego poziomu wyszczepialności i jej ewentualnych zmian po wprowadzeniu refundacji QLAIV.

Analiza odnosiła się będzie również do zagadnień związanych z wpływem refundacji szczepionki Fluenz Tetra<sup>®</sup> na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne z tym związane.

## 10 Załączniki

### 10.1 Opis komparatora – VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, inaktywowana, do wstrzykiwań)

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

Tabela 39. Opis komparatora – VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, inaktywowana, do wstrzykiwań)

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sanofi Pasteur 14 Espace Henry Vallée 69007 Lyon, Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	23540
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2016
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	08/2020
	Grupa farmakoterapeutyczna	Szczepionka przeciw grypie
	Kod ATC	07BB02
	Dostępne preparaty	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

<p><b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b></p>	<p>Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Szczepionka VaxigripTetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce. Szczepionka VaxigripTetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemagglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy.</p> <p>Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemagglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition-HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anty-HA <math>\geq 1:40</math> uznawane jako miana przeciwciał chroniące przed grypą stwierdzano do 50% osób badanych.</p> <p>Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO.</p> <p>Coroczne szczepienie szczepionką VaxigripTetra nie było oceniane. Jednakże w oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwartentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p><u>Właściwości farmakokinetyczne</u></p> <p>Nie dotyczy.</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p>Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia,</li> <li>- bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.1).</li> </ul> <p>Zastosowanie szczepionki VaxigripTetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>W oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwartentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p>Dorośli: jedna dawka 0,5 ml.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach.</li> <li>• Niemowlęta poniżej 6 miesięcy życia: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki VaxigripTetra (czynne uodpornienie) nie zostało określone. Brak dostępnych danych. Bierne uodpornienie: podanie jednej dawki 0,5 ml kobietom w ciąży może chronić niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy, jednak nie wszystkie z tych niemowląt będą chronione.</li> </ul>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie



<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Szczepionkę podaje się jako wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne.</p> <p>Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, lub mięsień naramienny u dzieci od 36. miesiąca życia i u dorosłych.</p> <p>Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w ilościach śladowych, taki jak pozostałość jaja (albumina jaja kurzego, białka kurze), neomycyna, formaldehyd i octoxynol-9.</p> <p>Szczepienie powinno być odroczone u pacjentów z chorobą przebiegającą z umiarkowaną lub wysoką gorączką, lub ostrą chorobą.</p> <p><b>Identyfikowalność</b></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.</p> <p>W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki VaxigripTetra donaczyniowo.</p> <p>Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, ta szczepionka powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Omdlenie (zastabnięcie) może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.</p> <p>Szczepionka VaxigripTetra jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana.</p> <p>Tak jak inne szczepionki, VaxigripTetra może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.</p> <p>Bierne uodpornienie: nie wszystkie niemowlęta poniżej sześciu miesięcy życia, urodzone przez kobiety szczepione podczas ciąży, będą chronione.</p> <p>U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.</p> <p><b>Szczepionka VaxigripTetra zawiera potas i sód</b></p> <p>Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) i sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu” i „wolną od sodu”.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p>bd.</p>

## 10.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy VaxigripTetra jest finansowany ze środków publicznych w ramach listy aptecznej we wskazaniu: <1>Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce; <2>Profilaktyka grypy u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego). Ponadto lek ten jest dostępny bezpłatnie dla osób powyżej 75 roku życia w ramach załącznika C do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2021).

## 10.2 Opis komparatora – Influvac (szczepionka przeciw grypie trójwartentna, inaktywowana, do wstrzykiwań)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Influvac z stycznia 2021 (*ChPL Influvac 2021*).

Tabela 40. Opis komparatora – Influvac (szczepionka przeciw grypie trójwartentna, inaktywowana, do wstrzykiwań)

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Mylan Healthcare Sp. z o.o. ul. Postępu 21B 02-676 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	R/6473
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.11.1995 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.03.2013 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Styczeń 2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	szczepionka przeciw grypie
	Kod ATC	J 07 BB 02
	Dostępne preparaty	Zawiesina do wstrzykiwań. Bezbarwna, klarowna zawiesina w jednodawkowej ampułko-strzykawce, w dawce 0,5 ml
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Właściwości farmakodynamiczne</u> Odporność swoistą osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne lub szczepy pokrewne szczepom wirusa zawartym w szczepionce jest różny, ale zazwyczaj wynosi od 6 do 12 miesięcy od chwili szczepienia.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

<b>Wskazanie</b>	<p><u>Właściwości farmakokinetyczne</u></p> <p>Nie dotyczy.</p> <p>Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Influvac jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia. Influvac powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dorośli: 0,5 ml.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Dzieci od 36 miesiąca życia: 0,5 ml.</p> <p>Dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 35 miesiąca życia: dane kliniczne są ograniczone. Można podać dawkę 0,25 ml lub 0,5 ml. Zastosowana dawka powinna być zgodna z narodowymi zaleceniami. Zalecane jest, aby dzieci, które wcześniej nie były szczepione przeciw grypie miały podaną drugą dawkę w odstępie przynajmniej 4 tygodni.</p> <p>Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: bezpieczeństwo i skuteczność szczepionki Influvac u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Szczepionkę należy podawać domięśniowo lub głęboko podskórnio.</p> <p>Nadwrażliwość na substancje czynne, jakkolwiek substancję pomocniczą oraz na jakikolwiek składnik mogący występować w ilościach śladowych, taki jak pozostałości jaja kurzego (albumina jaja kurzego, białka kurze), formaldehyd, bromek trimetylocetyloaminowy, polisorbát 80 lub gentamycynę.</p> <p>U pacjentów z chorobą przebiegającą z gorączką lub ostrą infekcją szczepienie należy przełożyć.</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p>Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinien być zapewniony nadzór i odpowiednia pomoc, na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki. Szczepionki Influvac nie należy w żadnym wypadku podawać donaczyniowo. Reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem mogą wystąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i tonicznokloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia. Odpowiedź ze strony układu immunologicznego u pacjentów z wrodzoną lub nabytą immunosupresją może być niewystarczająca. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że jest uznany za „wolny od sodu”. 3 Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) na dawkę, co oznacza, że jest uznany za „wolny od potasu”.</p>
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b>	-

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

### 10.3 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Influvac nie jest finansowany ze środków publicznych.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana  
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

## 10.4 Szczepionki refundowane w Polsce w zapobieganiu grypy

Tabela 41. Szczepionki refundowane w Polsce w zapobieganiu grypy – załącznik A do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2021).

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

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

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

Tabela 42. Szczepionki refundowane w Polsce w zapobieganiu grypy – załącznik D do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2021).

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	05909991302108

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

## 10.5 Klasyfikacja siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych

### 10.5.1 Kolegium Lekarzy Rodzinnych

Tabela 43. Klasyfikacja siły zaleceń (KLR 2019).

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

Tabela 44. Poziom wiarygodności danych naukowych (KLR 2019).

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

### 10.5.2 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

Tabela 45. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne w "Standardach leczenia cukrzycy" (PTD 2020).

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



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

## 10.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOR]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKTOR]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTOR]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKTOR]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTOR]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

## Piśmiennictwo

- AAP 2020** American Academy of Pediatrics. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020–2021. PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).
- ACIP 2020** Advisory Committee on Immunization Practices. Influenza ACIP Vaccine Recommendations. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html>  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Schemat PPZ.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/programy-polityki-zdrowotnej/schemat-ppz/>  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- AOTMiT 42/2019** Rekomendacja Prezesa AOTMiT 42/2019 do zlecenia 65/2019.
- ATAGI 2021** ATAGI advice on seasonal influenza vaccines in 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.health.gov.au/resources/publications/atagi-advice-on-seasonal-influenza-vaccines-in-2021> Data ostatniego dostępu: 16.03.2021
- Augustynowicz 2010** Augustynowicz E. Wybrane element procesu wytwarzania szczepionek przeciw grypie. Przegl Epidemiol 2010; 64:373-380.
- Basha 2011** Basha S, Hazenfeld S, Brady RC, Subbramanian RA. Comparison of antibody and T-cell responses elicited by licensed inactivated- and live-attenuated influenza vaccines against H3N2 hemagglutinin. Hum Immunol. 2011;72:463–469.
- Belshe 2000** Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, Treanor J, Zangwill K, Hayden FG, Bernstein DI, Kotloff K, King J, Piedra PA, Block SL, Yan L, Wolff M. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. J Infect Dis. 2000;181:1133–1137.
- Beyer 2004** Beyer WE, Palache AM, Lüchters G, Nauta J, Osterhaus AD. Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? Virus Res. 2004;103(1-2):125-32.
- Black 2011** Black S, Nicolay U, Vesikari T, Knuf M, Del Giudice G, Della Cioppa G, Tsai T, Clemens R, Rapuoli R. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:1081–1085.
- Bugarini 2010** Bugarini R, Casula D, Groth N, Lattanzi M, Holmes S, Podda A. Associations of the correlates of protection and implication on the statistical power for demonstrating non-inferiority: application of a re-sampling method on a large phase III influenza vaccine clinical trial. Vaccine. 2010;28(46):7401-6.
- ChPL Fluarix 2016** Charakterystyka produktu leczniczego Fluarix z dn. 22.04.2016 r.

Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.

- ChPL Fluarix Tetra 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Fluarix Tetra z dn. 07/2020  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- ChPL Fluenz Tetra 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Fluenz Tetra z dn. 06.08.2020 r.  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- ChPL Influvac 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Influvac z dn. 27.01.2021 r.  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- ChPL Influvac Tetra 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Influvac Tetra z dn. 08/2020  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- ChPL Vaxigrip 2018** Charakterystyka produktu leczniczego Vaxigrip z dn. 08.2020 r.  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- ChPL VaxigripTetra 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra z dn. 08.2020. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35346>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2021 r.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014. 21 July 2016.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on Influenza vaccines – Quality module. EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1 20 July 2017.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- Ernst & Young 2013** Ernst & Young. Grypa i jej koszty. Wstępne studium w projekcie dotyczącym wypracowania rozwiązania na poziomie narodowym umożliwiającego istotne zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie sezonowej w Polsce.  
Dostępne online pod adresem: [http://opzg.cn-panel.pl/resources/artykuly/o\\_programie/dokumenty\\_programowe/Raport\\_I\\_EY\\_Grypa\\_i\\_jej\\_koszty.pdf](http://opzg.cn-panel.pl/resources/artykuly/o_programie/dokumenty_programowe/Raport_I_EY_Grypa_i_jej_koszty.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r..
- FDA 2007** Guidance for Industry. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. May 2007.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM091990.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 22.02.2021 r.
- FluForum 2019** FluForum 2019. Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2019/2020.
- Forrest 2008** Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rappaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection

- against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:1042–1053.
- Fragaszy 2018** Fragaszy EB, Warren-Gash C, White PJ, Zambon M, Edmunds WJ, Nguyen-Van-Tam JS, Hayward AC; Flu Watch Group. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: Results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12(1):171-182.
- GINA 2020** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 Update).
- GINA 2020a** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (INTERIM GUIDANCE: Updated 20 Dec 2020). Dostępne online pod adresem: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/12/GINA-interim-guidance-on-COVID-19-and-asthma-20\\_12\\_20.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/12/GINA-interim-guidance-on-COVID-19-and-asthma-20_12_20.pdf) Data ostaniego dostępu: 16.03.2021
- Green Book 2020** Public Health England – Green Book. Guidance. Flu in the children and young people’s secure estate. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.uk/government/publications/seasonal-flu-in-the-children-and-young-peoples-secure-estate/flu-in-the-children-and-young-peoples-secure-estate-guidance#preparation-and-vaccination>  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- GUS 2020** Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 VI. Dostępne online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2020,6,28.html>  
Data ostatniego dostępu: 23.03.2021.
- HAS 2015** Haute Autorité de Santé. FLUENZ TETRA, vaccin tétravalent contre la grippe saisonnière de l’enfant. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 17 sept. 2015  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2035692/fr/fluenz-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere-de-l-enfant](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2035692/fr/fluenz-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere-de-l-enfant)  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- He 2006** He XS, Holmes TH, Zhang C, Mahmood K, Kemble GW, Lewis DB, Dekker CL, Greenberg HB, Arvin AM. Cellular immune responses in children and adults receiving inactivated or live attenuated influenza vaccines. *J Virol.* 2006;80:11756–11766
- 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).
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J09-J18>  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- ICD-11 2020** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2020) Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f145723401>  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.

- 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.
- JCVI 2020** Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccine for 2020/2021. November 2020.
- KLR 2019** Kolegium Lekarzy Rodzinnych. Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Kraków 2019.
- Kuchar 2020** Kuchar E, Mrukowicz J, Sawiec P, Gładysz A. Grypa. W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2020. Dostęp elektroniczny. Data ostatniego dostępu: 04.02.2021 r.
- Lafond 2013** Lafond KE, Englund JA, Tam JS, Bresee JS. Overview of Influenza Vaccines in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013;2(4):368-78.
- Makowiec-Dyrda 2016** Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A, Kochan P, Drzewiecki A, Garlicki A, Lukas W, Horst-Sikorska W, Buczkowski K, Chlabicz S. Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2016).
- Makowiec-Dyrda 2019** Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A, Kochan P, Drzewiecki A, Garlicki A, Lukas W, Horst-Sikorska W, Buczkowski K, Chlabicz S. Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019).
- Mastalerz-Migas 2020** Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Mamcarz A, Sybilski A, Wełnicki M, Duda-Król WB, Antczak A. Rekomendacje profilaktyki, diagnostyki i leczenia grypy u dorosłych dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej: FLU KOMPAS POZ – ADULTS. *Family Medicine & Primary Care Review* 2020; 22(1): 3-19.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 18/02/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
- MZ 2008** Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz.U. 2008 nr 234 poz. 1570  
Dostępne online pod adresem: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20082341570>  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- MZ 2020** Minister Zdrowia. DOP/00608/20. Warszawa, 8 października 2020.
- NACI 2020** National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2020–2021

- NFZ 2021** Pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 lutego 2021 r. ws. udzielenia informacji o refundacji szczepionek przeciw grypie w latach 2019-2020. Znak pisma: DGL.4452.45.2021 (2021.48293.MB)
- NIZP-PZH 2018** Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH. „Szczepienia ochronne w Polsce” (biuletyn roczny). Lata 2007-2017.  
Dostępne online pod adresem: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#05](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05)  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- OPZG 2020a** Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy. Zalecenia WHO w sprawie szczepień przeciwko grypie w czasie pandemii COVID-19  
Dostęp on-line pod adresem: <http://opzg.pl/aktualnosci/zalecenia-who-w-sprawie-szczepien-przeciwko-grypie-w-czasie-pandemii-covid-19/172>  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- OPZG 2021** Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy 2020/2021. Meldunki epidemiologiczne NIZP-PZH. Dostęp on-line pod adresem: [http://opzg.cn-panel.pl/resources/Raport%20grypowy\\_luty\\_3\\_tydzie%C5%84\\_2021.pdf](http://opzg.cn-panel.pl/resources/Raport%20grypowy_luty_3_tydzie%C5%84_2021.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- PSO 2021** Program Szczepień Ochronnych. KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA SANITARNEGO z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa, dnia 22 grudnia 2020 r.
- PTD 2021** 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. Clinical Diabetology 2021, 10(1).
- PTMR 2019** Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Jackowska T, Kuchar E, Sybilski A. ReKOMendacje Postępowania w GRYPIe u dzieci dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej – KOMPAS GRYPY. Fam Med Prim Care Rev 2019; 21(2).
- SRP 44/2019** Stanowisko Rady Przejrzystości 44/2019 do zlecenia 65/2019.
- Ściubisz 2016** Ściubisz M. Ryzyko związane ze szczepieniami i chorobami, którym szczepienia zapobiegają – cz. 2: grypa. Medycyna Praktyczna – Szczepienia 2016; 3:45-49.
- Treanor 1999** Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, Belshe R, Newman F, Iacuzio D, Wittes J, Bryant M. Evaluation of trivalent, live, coldadapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. Vaccine. 1999;18:899–906.
- WHO 2018** WHO. Biologicals. Influenza. Dostępne online pod adresem: <https://www.who.int/biologicals/vaccines/influenza/en/>  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021
- WHO 2020a** World Health Organisation. WHO SAGE Seasonal Influenza Vaccination Recommendations during the COVID-19 Pandemic. Interim guidance. 21 september 2020.
- WHO 2021** World Health Organisation. Dostępne online pod adresem: [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2021-22\\_north/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2021-22_north/en/)  
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021

- 
- Wojtyniak 2020** Wojtyniak B, Goryński P. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2020. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Warszawa 2020.
- ZUS 2020** Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Statystyki. Dostęp on-line pod adresem: <https://psz.zus.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 22.02.2021 r.

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 ( <i>ICD-10 2019</i> ).....	18
Tabela 2. Różnice pomiędzy trzema wirusami grypy wywołującymi zakażenia u ludzi ( <i>Makowiec-Dyrda 2016</i> )....	20
Tabela 3. Metody identyfikacji wirusa i czas oczekiwania na wyniki ( <i>Kuchar 2020</i> ).....	23
Tabela 4. Istotne w diagnostyce i postępowaniu różnice pomiędzy grypą a "przeziębieniem" ( <i>Makowiec-Dyrda 2019</i> ). .....	23
Tabela 5. Objawy wskazujące na możliwość wystąpienia powikłań ( <i>Kuchar 2020, PTMR 2019</i> ).....	25
Tabela 6. Częstość występowania wybranych powikłań grypy ( <i>Ściubisz 2016</i> ). .....	26
Tabela 7. Definicja przypadku grypy stosowana na potrzeby nadzoru epidemiologicznego ( <i>NIZP-PZH 2018</i> ).....	27
Tabela 8. Porównanie liczby zachorowań i hospitalizacji z powodu grypy i podejrzeń zachorowań na grypę ( <i>OPZG 2021</i> ). .....	28
Tabela 9. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę z podziałem na grupy wiekowe w sezonie 2018/2019 ( <i>FluForum 2019</i> ). .....	28
Tabela 10. Zapadalność na 100 000 ludności w poszczególnych grupach wiekowych w 2019 r. ( <i>Wojtyniak 2020</i> ). .....	29
Tabela 11. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 000 ludności w latach 2009-2019 ( <i>Wojtyniak 2020</i> ).....	30
Tabela 12. Liczba potwierdzonych zgonów z powodu grypy w czasie ostatnich 5 sezonów grypowych w Polsce ( <i>FluForum 2019, OPZG 2021</i> ).....	30
Tabela 13. Zestawienie danych refundacyjnych dla szczepionek czterowalentnych dostępnych w Polsce ( <i>NFZ 2021</i> ). .....	31
Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J09, J10, J11 ( <i>ZUS 2020</i> ). .....	32
Tabela 15. Szczepionki przeciw grypie. ....	36
Tabela 16. Niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu przeciw grypie ( <i>Kuchar 2020, Makowiec-Dyrda 2019</i> ). .....	36
Tabela 17. Przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie ( <i>Makowiec-Dyrda 2019</i> ). .....	37
Tabela 18. Przeciwwskazania do stosowania inaktywowanych i żywych atenuowanych szczepionek przeciwko grypie ( <i>KLR 2019</i> ).....	38
Tabela 19. Średnie poziomy zaszczepienia ██████████ w sezonach 2015/2016-2019/2020 w Polsce ( <i>OPZG 2021</i> ).....	39
Tabela 20. Szczególne zalecenia stosowania szczepienia przeciwko grypie ( <i>PSO 2021</i> ).....	42
Tabela 21. Wskazania medyczne i epidemiologiczne do szczepień przeciwko grypie wg KLR ( <i>KLR 2019</i> ).....	43
Tabela 22. Dostępne w sezonie 2019/2020 szczepionki przeciw grypie ( <i>FluForum 2019</i> ). .....	44
Tabela 23. Rekomendowany przez WHO skład szczepionek przeciw grypie na sezon 2021/2022 ( <i>WHO 2021</i> ).....	44
Tabela 24. Szczepionki przeciw grypie dostępne w USA ( <i>ACIP 2020</i> ).....	45
Tabela 25. Szczepionki przeciw grypie rekomendowane w USA na sezon 2020/2021 ( <i>AAP 2020</i> ).....	47



Tabela 26. Podsumowanie rekomendacji NACI dotyczących szczepionek przeciwko grypie wśród dzieci ( <i>NACI 2020</i> ). .....	48
Tabela 27. Grupy ryzyka kwalifikowane do szczepienia przeciw grypie ( <i>Green Book 2020</i> ). .....	49
Tabela 28. Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażenia grypą wśród dzieci < 18 rż ( <i>Green Book 2020</i> ). .....	51
Tabela 29. Grupy ryzyka kwalifikowane do szczepienia przeciw grypie finansowanego w ramach NIP ( <i>ATAGI 2021</i> ). .....	51
Tabela 30. Szczepionki przeciwko grypie stosowane i zalecane w poszczególnych grupach wiekowych na terenie Australii ( <i>ATAGI 2021</i> ). .....	52
Tabela 31. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących szczepionek przeciwko grypie.....	53
Tabela 32. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce ( <i>Ernst &amp; Young 2013, MZ 2008</i> ). .....	55
Tabela 33. Szczepionki przeciwko grypie dostępne w Polsce. ....	56
Tabela 34. Opis ocenianej interwencji – Fluenz Tetra .....	62
Tabela 35. Wniosek refundacyjny dla produktu Fluenz Tetra .....	66
Tabela 36. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Fluenz Tetra®. ....	67
Tabela 37. Aktualna sytuacja refundacyjna szczepień przeciwko grypie w Polsce (MZ 18/02/2021). .....	69
Tabela 38. Kryteria PICOS .....	75
Tabela 39. Opis komparatora – VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie czterowalentna, inaktywowana, do wstrzykiwań) .....	79
Tabela 40. Opis komparatora – Influvac (szczepionka przeciw grypie trójwalentna, inaktywowana, do wstrzykiwań) .....	83
Tabela 41. Szczepionki refundowane w Polsce w zapobieganiu grypy – załącznik A do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2021). .....	86
Tabela 42. Szczepionki refundowane w Polsce w zapobieganiu grypy – załącznik D do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2021). .....	87
Tabela 43. Klasyfikacja siły zaleceń ( <i>KLR 2019</i> ). .....	88
Tabela 44. Poziom wiarygodności danych naukowych ( <i>KLR 2019</i> ). .....	88
Tabela 45. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne w "Standardach leczenia cukrzycy" ( <i>PTD 2020</i> ). .....	88

## Spis Wykresów

Wykres 1. Zapadalność/100 tysięcy ludności na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2021 (NIZP-PZH 2021). .....	29
Wykres 2. Szacunkowe liczby dawek szczepionek przeciw grypie sprzedanych na rynku polskim w latach 2011-2020 oraz poziom wyszczepialności przeciw grypie populacji polskiej (OPZG 2021). .....	38