

Wersja 1.0



**INFLUVAC TETRA® – CZTEROWALENTNA INAKTYWOWANA
SZCZEPIONKA PRZECIW GRYPIE W POPULACJI DOROSŁYCH,
MŁODZIEŻY ORAZ DZIECI W WIEKU OD SZÓSTEGO MIESIĄCA**



HTA Consulting Poland

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 30 marca 2023 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

nadzór nad postępem prac, formułowanie wniosków, dyskusja

[REDACTED]

przegląd systematyczny dowodów naukowych

[REDACTED]

przegląd systematyczny dowodów naukowych

[REDACTED]

problem zdrowotny, aktualne finansowanie świadczeń,
charakterystyka interwencji

[REDACTED]

przegląd systematyczny dowodów naukowych

[REDACTED]

przegląd systematyczny dowodów naukowych

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Viatris Poland

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| INDEKS SKRÓTÓW | 6 |
| STRESZCZENIE | 8 |
| 1. WSTĘP | 12 |
| 1.1. Cel analizy | 12 |
| 2. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO | 13 |
| 2.1. Opis jednostki chorobowej | 13 |
| 2.1.1. Definicja | 13 |
| 2.1.2. Etiologia i patogenezę..... | 13 |
| 2.2. Rozpoznanie i przebieg..... | 15 |
| 2.3. Profilaktyka..... | 16 |
| 2.3.1. Szczepienia ochronne..... | 16 |
| 2.3.2. Profilaktyka farmakologiczna | 17 |
| 2.4. Leczenie | 18 |
| 2.5. Rokowanie | 18 |
| 2.6. Wskaźniki epidemiologiczne | 19 |
| 3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ | 25 |
| 4. AKTUALNE FINANSOWANIE ŚWIADCZEŃ W DANYM WSKAZANIU | 30 |
| 4.1. Sytuacja w Polsce | 30 |
| 4.1.1. Szczepienia ochronne..... | 30 |
| 4.1.2. Profilaktyka farmakologiczna | 33 |
| 4.2. Sytuacja międzynarodowa | 33 |
| 5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW | 38 |
| 5.1. Influvac Tetra, szczepionka przeciw grypie (antygeny powierzchniowe: hemaglutynina i neuraminidaza), inaktywowana..... | 38 |
| 5.2. VaxigripTetra, szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana | 40 |
| 5.3. Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana | 43 |
| 6. DEFINICJA PROBLEMU DECYZYJNEGO | 46 |
| 6.1. Uzasadnienie | 46 |
| 7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ | 48 |

| | |
|---|-----------|
| 7.1. Etap I – przegląd badań pierwotnych..... | 48 |
| 7.1.1. Charakterystyka badań | 48 |
| 7.1.2. Wyniki badań klinicznych | 50 |
| 7.2. Etap II – przegląd parasolowy..... | 69 |
| 7.2.1. Minozzi 2022..... | 71 |
| 7.2.2. Boddington 2021 | 73 |
| 7.2.3. Demichelli 2018 | 74 |
| 7.2.4. Rondy 2017..... | 77 |
| 8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA | 79 |
| 9. WNIOSKI | 81 |
| 10. OGRANICZENIA..... | 83 |
| 11. DYSKUSJA | 84 |
| BIBLIOGRAFIA | 86 |
| SPIS TABEL | 90 |
| SPIS RYSUNKÓW..... | 92 |
| SPIS WYKRESÓW | 93 |
| ANEKS A. METODYKA | 94 |
| A.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych | 94 |
| A.1.1. Etap I..... | 94 |
| A.1.2. Etap II..... | 94 |
| A.2. Kryteria włączenia i wykluczenia..... | 94 |
| A.2.1. Etap I..... | 94 |
| A.2.2. Etap II..... | 95 |
| A.3. Strategia wyszukiwania..... | 96 |
| A.4. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej..... | 96 |
| A.5. Selekcja badań klinicznych | 97 |
| A.6. Ocena wiarygodności dowodów naukowych | 97 |
| A.6.1. Badania pierwotne | 97 |
| A.6.2. Opracowania wtórne | 98 |
| A.7. Ekstrakcja danych | 98 |
| A.8. Analiza statystyczna..... | 98 |
| ANEKS B. STRATEGIA WYSZUKIWANIA | 99 |
| B.1. Strategia wyszukiwania - etap I | 99 |

| | |
|---|------------|
| B.2. Strategia wyszukiwania - etap II | 100 |
| ANEKS C. WYNIKI WYSZUKIWANIA | 101 |
| C.1. Wyniki przeszukiwania – etap I | 101 |
| C.2. Wyniki przeszukiwania – etap II | 102 |
| ANEKS D. LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH | 103 |
| D.1. Badania wykluczone - etap I | 103 |
| D.2. Badania wykluczone - etap II | 111 |
| ANEKS E. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ RANDOMIZOWANYCH..... | 124 |
| ANEKS F. SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH OPRACOWAŃ WTÓRNYCH 141 | |
| ANEKS G. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH | 142 |
| G.1. Badania kliniczne RCT (narzędzie Cochrane) | 142 |
| G.2. Przykładowa ocena AMSTAR2 | 148 |

Indeks skrótów

| | |
|-----------------|---|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ARI | Ostra infekcja układu oddechowego (<i>Acute Respiratory Infection</i>) |
| Bd | Brak danych |
| BMI | Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>) |
| ESRD | Schyłkowa niewydolność nerek (<i>End Stage Renal Disease</i>) |
| GMFI | Średnia geometryczna wzrostu miana (<i>Geometric Mean Fold Increase</i>) |
| GMR | Iloraz średnich geometrycznych miana przeciwciał (<i>Geometric Mean Titre Ratio</i>) |
| GMT | Średnia geometryczna miana przeciwciał (<i>Geometric Mean Titre</i>) |
| HI | Hamujące hemaglutynacje (<i>Hemagglutination Inhibition</i>) |
| HR | Ryzyko względne (<i>Hazard Ratio</i>) |
| ILI | Infekcje grypopodobne (<i>Influenza-Like Illness</i>) |
| IRR | Iloraz współczynników zapadalności (<i>Incidence Rate Ratio</i>) |
| LCI | Grypa potwierdzona laboratoryjnie (<i>Laboratory-Confirmed Influenza</i>) |
| MACE | Główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (<i>Major Adverse Cardiac Events</i>) |
| Nd | Nie dotyczy |
| NIZP-PZH | Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny |
| NNV | Liczba osób, która musi być zaszczepiona by uniknąć jednego zachorowania (<i>Number Needed to Vaccinate</i>) |
| NS | Nie istotne statystycznie |
| OR | Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>) |
| QIV | Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (<i>Quadrivalent Influenza Vaccine</i>) |
| RCT | Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RI | Choroby układu oddechowego (<i>Respiratory Infection</i>) |
| RR | Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>) |

- TIV** Trójwalentna szczepionka przeciw grypie
(*Trivalent Influenza Vaccine*)
- UE** Unia Europejska
- VE** Skuteczność szczepionki / Efektywność rzeczywista szczepionki
(*Vaccine Efficacy / Vaccine Effectiveness*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej z elementami problemu decyzyjnego jest ocena aktywności, skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Influvac Tetra*®, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV - *quadrivalent influenza vaccine*) w populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca.

■ Znaczenie problemu zdrowotnego

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez infekcję układu oddechowego wirusem grypy. Zakażenia te występują powszechnie w Polsce przez cały sezon epidemiczny, zaś szczyt zachorowań przypada na okres od stycznia do marca. Choroba przeważnie rozwija się szybko a ustąpienie typowej infekcji zwykle trwa około tygodnia dając typowy zestaw objawów, do których należy silny ból głowy i gorączka, w niektórych przypadkach jej przebieg jest jednak ciężki i/lub z powikłaniami. Wielonarządowe powikłania pogrypowe mogą wywoływać poważne konsekwencje, w tym prowadzić do stałego inwalidztwa lub zgonu. Co istotne, powikłania pogrypowe mogą wystąpić u każdego pacjenta.

Duża liczba nawet łagodnych i umiarkowanych przypadków infekcji grypowych wiąże się ze zwolnieniami lekarskimi sięgającymi łącznie wielu dni roboczych, co powoduje spadek produktywności osób czynnych zawodowo. Zjawisko to może mieć istotne znaczenie społeczno-ekonomiczne. Co więcej, z powodu dużej zmienności krążących szczepów grypy w poszczególnych sezonach, nasilenie problemu zmienia się z roku na rok. Jak pokazują doświadczenia ostatnich lat, duże epidemie powodują także przeciążenie służb medycznych i dużą liczbę przyjęć do szpitali; a wraz z niedoborami personelu spowodowanymi zachorowaniami na grypę powoduje to znaczne utrudnienia w pracy służby zdrowia.

Szczepienia uznawane są za najskuteczniejszą metodę profilaktyki zakażeń wirusem grypy. Obecnie dostępne środki przeciwwirusowe mają natomiast ograniczone zastosowanie w zapobieganiu grypie lub jej leczeniu. Wymagają one podania w ściśle określonym terminie po wystąpieniu pierwszych objawów klinicznych lub po potwierdzonym kontakcie z wirusem. Ponadto, wirusy grypy rozwijają oporności na te środki; prowadzi to do ograniczania ich stosowania w celu zachowania ich skuteczności na wypadek pandemii.

Pomimo uznanych zalet szczepienia przeciw grypie sezonowej poziom jego rzeczywistego stosowania jest niski (około 7% populacji ogólnej w Polsce). W kraju, refundacji podlegają szczepionki przeciw grypie, które dostępne są bezpłatnie dla osób w wieku 75+ oraz dla kobiet w ciąży, oraz z 50-procentową refundacją dla osób w wieku 65+, dzieciom po ukończeniu 6 m.ż., a przed ukończeniem 18 lat, oraz osobom w wieku 18-65 lat z dodatkowymi problemami zdrowotnymi. Obecnie żadna z dostępnych w Polsce szczepionek przeciw grypie nie jest refundowana w populacji osób w wieku 18 – 64 lata spoza grup ryzyka.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w dwóch etapach – w pierwszym, poszukiwano badań pierwotnych pozwalających ocenić aktywność, skuteczność kliniczną, efektywność rzeczywistą oraz bezpieczeństwo

przedmiotowej szczepionki względem dowolnej innej szczepionki inaktywowanej lub braku szczepień. Ze względu na ograniczony materiał dowodowy, zdecydowano się przeprowadzić II etap przeglądu, w którym ocenie poddano skuteczność kliniczną, efektywność rzeczywistą oraz bezpieczeństwo szczepień sezonowych względem braku postępowania profilaktycznego, przy czym poszukiwano istotnych klinicznie punktów końcowych. W II etapie analizy wykorzystano metodykę przeglądu parasolowego (*umbrella review*).

W celu identyfikacji dowodów naukowych – niezależnie od etapu prac, w ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (AOTMiT, 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

■ Wyniki przeszukań i charakterystyka dowodów naukowych

Etap I

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, po eliminacji powtarzających się tytułów, otrzymano łącznie 426 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty włączono 168 pozycji. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy zakwalifikowano 4 badania randomizowane:

- van de Witte 2008 dla porównania aktywności szczepionki *Influvac Tetra*® (QIV) z zarejestrowaną 30-lat wcześniej szczepionką *Influvac*® (szczepionka inaktywowana TIV) w populacji osób dorosłych,
- Esposito 2022 dla porównania czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie *Influvac Tetra*® (QIV) ze szczepionkami nie będącymi szczepionkami przeciwko grypie (grupa kontrolna) w populacji małych dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy,
- Pepin 2021 dla porównania szczepionki IV4-HD (*Fluzone*) w porównaniu z IV4-SD (QIV *Influvac Tetra*®) wśród pacjentów w wieku 60 lat i starszych,
- Vesikari 2020 dla porównania szczepionek Abbot Biologicals B.V. QIV (*Influvac Tetra*®) z TIV wśród dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat.

Etap II

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, po eliminacji powtarzających się tytułów, otrzymano łącznie 1544 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 254 publikacje. W analizie uwzględniono ostatecznie 4 najbardziej aktualne przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia: Minozzi 2022, Boddington 2021, Demicheli 2018 i Rondy 2017.

Przeglądy systematyczne cechowały się zróżnicowaną jakością wykonania w ocenie za pomocą skali AMSTAR2 – od wysokiej (Demicheli 2018), przez niską (Minozzi 2022) do krytycznie niskiej (Boddington 2021 i Rondy 2017). Ograniczenia dotyczyły przede wszystkim braku protokołu przeglądu, czy też braku listy badań wykluczonych. We włączonych opracowaniach uwzględniano zarówno badania eksperymentalne, jak i obserwacyjne; w większości zastosowano równocześnie ilościową i jakościową analizę danych. Autorzy prac każdorazowo omawiali ograniczenia włączanych badań oraz swojego wnioskowania.

W przeglądach systematycznych ocenie poddano szczepienie przeciwko grypie względem braku profilaktyki - w większości przypadków autorzy nie definiowali jednak szczegółowo typu interwencji (rodzaj szczepionki, sposób podania itp.) i szczepienia przeciw grypie traktowali całościowo. Niemniej tam gdzie było to

możliwe w niniejszym opracowaniu prezentowano wyłącznie wyniki dla szczepionek inaktywowanych. Zidentyfikowanym ograniczeniem niewątpliwie jest fakt, iż w większości włączonych systematycznych opracowań wtórnych dość niska liczba pacjentów zaszczepiona była szczepionką czterowalentną – jednak mając na uwadze to, że preparaty QIV zapewniają szerszą ochronę względem szczepów B wirusa grypy a zwiększona aktywność szczepionki *Influvac Tetra*® została potwierdzona w badaniu randomizowanym względem szczepionki trójwalentnej (patrz wyniki Etap II), należy spodziewać się, że w rzeczywistej praktyce klinicznej efektywność szczepionki *Influvac Tetra*® może być nawet wyższa niż tutaj oszacowano.

■ Wyniki analizy skuteczności

Etap I

Wyniki 4 odnalezionych badań randomizowanych wykazały, że odpowiedź immunologiczna wywołana przez szczepionkę QIV nie jest gorsza od odpowiedzi wywołanej przez preparaty TIV zawierające te same antygeny. Ponadto wykazano, że stosowanie szczepionki QIV prowadzi do uzyskiwania seroprotekcji u wysokiego, sięgającego nawet 98% odsetka pacjentów jak również wysokiego odsetka pacjentów z serokonwersją (wyniki sięgające ponad 90%). Ponadto w badaniu Van de Witte 2008 oraz Vesikari 2020 *Influvac Tetra*® wywołał większą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowemu szczepowi B zawartemu tylko w przedmiotowej szczepionce w porównaniu do TIV. Szczepionka QIV (*Influvac Tetra*) oceniana w badaniu Esposito 2022 w populacji dzieci w wieku 6-35 mies. ż. wykazywała większą odpowiedź immunologiczną uzyskując wyższe wyniki w domenach GMT w porównaniu do szczepionki kontrolnej (szczepionki niebędącej przeciw grypie).

W badaniu Esposito 2022 raportowano ponadto dane o przypadkach potwierdzonej laboratoryjnie grypie występującej wśród pacjentów zaszczepionych QIV oraz CV. Wyniki wykazały, że stosowanie szczepionki QIV w porównaniu ze szczepionką kontrolną wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zachorowania na grypę (RR = 0,52 [0,40; 0,68], NNT = 16 [11, 6]), w tym na na grypę A lub grypę B.

Etap II

Zgromadzone dowody naukowe wskazują, że szczepionki przeciw grypie zapobiegają chorobie potwierdzonej laboratoryjnie. Wykazano, że w populacji osób zdrowych szczepienie przeciw grypie z użyciem czterowalentnej szczepionki inaktywowanej cechuje się 44% skutecznością kliniczną, w odniesieniu do redukcji zachorowań na grypę (przypadki potwierdzone), a w przypadku szerszej grupy szczepionek inaktywowanych pozwala na 59-procentową redukcję zachorowań na grypę (Minozzi 2022, Demicheli 2018). Co więcej, zastosowanie szczepienia sezonowego przeciwko grypie wiązało się z około 40 do 50-procentową efektywnością rzeczywistą w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu grypy (Boddington 2021, Rondy 2017).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Etap I

Raportowane w zidentyfikowanych badaniach ogólne dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że w przypadku QIV oraz komparatorów występowały zbliżone odsetki pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (AE; ang. *Adverse Events*). Zbliżone wyniki obserwowano zarówno w fazie immunizacji jak i długoterminowo po szczepieniu. Przy czym należy zaznaczyć, że AE występujące długoterminowo po wykonaniu szczepienia były bardzo rzadkie. Rzadko raportowano także ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE; ang. *Serious adverse Events*), a wyniki badania de Witte 2018 wykazały, że stosowanie QIV w porównaniu z TIV wiązało się z

istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia długoterminowych SAE w populacji osób starszych (RR = 0,13 [0,04; 0,41], NNT = 28 [16; 110]).

We wszystkich analizowanych badaniach lokalne (stany w miejscu podania) i systemowe (ogólnoustrojowe) raportowane zdarzenia niepożądane miały podobny charakter w porównywanych grupach. Większość zdarzeń charakteryzowała się łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem. Najczęściej występującym zdarzeniem systemowym występujący u 8 do 30% pacjentów szczepionych QIV był ból głowy, a miejscowym ból w miejscu podania szczepionki, który raportowano u 19–59% osób.

Etap II

Nie odnaleziono niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie. Po zaszczepieniu wzrasta ryzyko wystąpienia zdarzeń ogólnoustrojowych oraz stanów miejscu podania, takich jak tkliwość i zaczerwienienie w miejscu wkłucia, zmęczenie czy gorączka i złe samopoczucie – jednak stany te mają charakter przemijający i łagodny. Nie stwierdzono, aby szczepienia prowadziły do wystąpienia SAE wśród szczepionych, w tym aktywacji chorób autoimmunologicznych.

Wnioski końcowe

Aktywność szczepionki *Influvac Tetra*® została potwierdzona w badaniach randomizowanych o wysokiej wiarygodności. Inaktywowana QIV jest co najmniej tak samo immunogenna jak TIV, z nie gorszą skutecznością przeciwko trzem wspólnym szczepom włączonym do TIV i lepszą immunogennością w stosunku do linii B wirusa innych niż te zawarte w TIV. Wyniki te nie mogą być jednak w sposób bezpośredni przełożone na twardą skuteczność kliniczną czy efektywność rzeczywistą. Jednakże w badaniu randomizowanym oceniano i wykazano też, że stosowanie szczepionki QIV w porównaniu ze szczepionką kontrolną wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zachorowania na grypę, w tym na grypę A lub grypę B. Parasolowy przegląd systematyczny opracowań wtórnych również potwierdził, że szczepienia są skutecznym, efektywnym i bezpiecznym sposobem ograniczania występowania grypy sezonowej w populacji pacjentów w wieku od 18 do 64 r.ż.. Szacowana skuteczność i efektywność szczepionek różni się w zależności od tego, w jakim stopniu szczepionka odpowiada krążącemu szczepowi wirusa, a także w zależności od grupy wiekowej czy kategorii klinicznej zaszczepionej osoby jednak taka forma profilaktyki niewątpliwie pozwala uniknąć znacznej liczby laboratoryjnie potwierdzonych zachorowań i hospitalizacji w społeczeństwie, co może mieć szczególne znaczenie w dobie pandemii SARS-CoV-2.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy klinicznej z elementami problemu decyzyjnego jest ocena skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Influvac Tetra*®, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV - *quadrivalent influenza vaccine*) w populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca.

2. Opis problemu zdrowotnego

2.1. Opis jednostki chorobowej

2.1.1. Definicja

Grypa to ostra choroba zakaźna wywołana przez wirusy grypy, które atakują układ oddechowy. Wyróżniamy dwa rodzaje tej choroby:

- grypę sezonową występującą co roku w okresie epidemicznym (w Polsce okres ten obejmuje miesiące od października do kwietnia),
- grypę pandemiczną, która pojawia się jako światowa epidemia co dekadę/kilka dekad i jest wywołana przez nowe warianty lub podtypy wirusa [1].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 grypa przypisana jest do trzech kodów:

- J09 – grypa spowodowana zidentyfikowanym wirusem grypy odzwierzęcej lub pandemicznym,
- J10 – grypa wywołana przez inny zidentyfikowany wirus grypy,
- J11 – grypa, wirus niezidentyfikowany [2, 3].

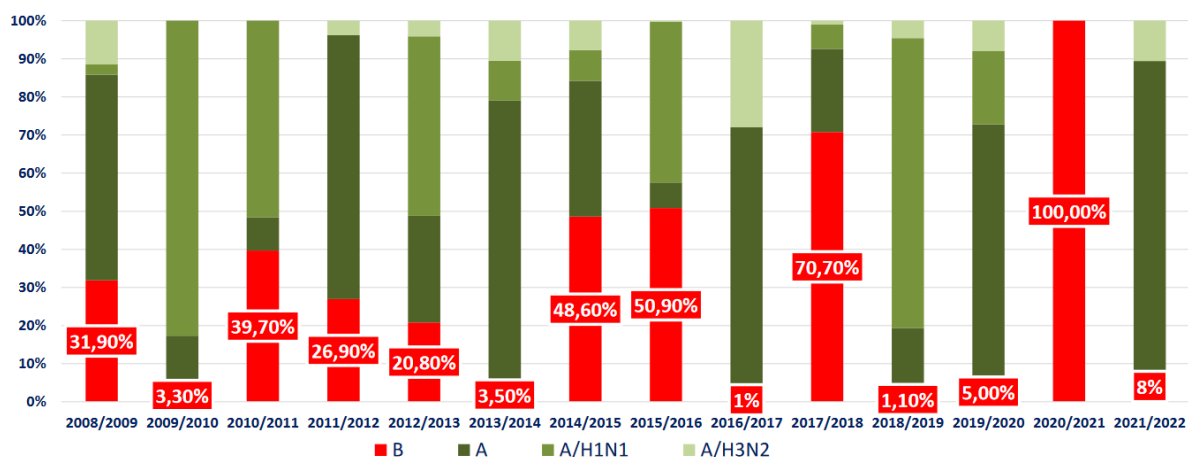
2.1.2. Etiologia i patogenez

Grypa u ludzi jest wywoływana przez trzy typy wirusa RNA należące do rodziny ortomyksowirusów (typy A, B i C). Typ A wirusa można poddać dalszej klasyfikacji na podtypy w zależności od swoistości antygenowej białek powierzchniowych wirusa: hemaglutyniny (podtyp H) oraz neuraminidazy (podtyp N) [1, 4].

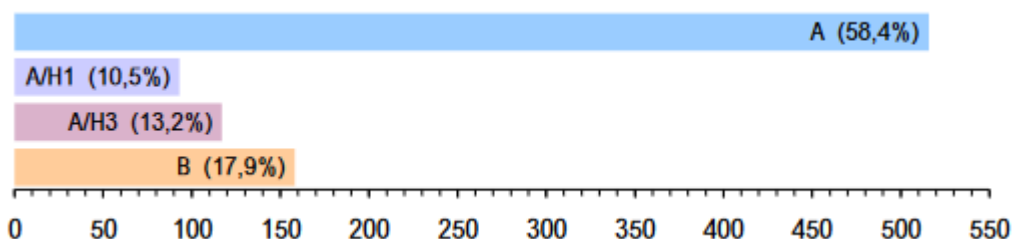
Wirusy grypy można również klasyfikować według gatunków zwierząt, z których są izolowane (np. grypa „ptasia”, grypa „świńska”). Należy jednak zwrócić uwagę, że wśród wirusów zagrażających człowiekowi, tylko wirusy grypy typu A mogą zakażać także inne zwierzęta. Dla typów B i C jedynym rezerwuarem jest organizm ludzki [4, 5].

Grypa sezonowa, także w Polsce, jest wywoływana najczęściej wirusami A/H1N1 i A/H3N2 [6]. Rzadziej wywołują ją wirusy typu B, choć wszystko uzależnione jest od aktywności krążących szczepów wirusa grypy w poszczególnych sezonach (Wykres 1, Wykres 2).

Wykres 1.
Procentowy udział potwierdzonych laboratoryjnie szczepów wirusa grypy w czasie ostatnich sezonów epidemicznych w Polsce [7]



Wykres 2.
Liczba i procentowy udział potwierdzonych laboratoryjnie szczepów wirusa grypy w sezonie epidemicznym 2022/2023 w Polsce



Próbki pobrane w okresie od 05.09.2022 do 12.03.2023

Wirusy grypy A odznaczają się dużą i trudną do przewidzenia zmiennością antygenową, która może być wynikiem dwóch procesów:

- punktowe spontaniczne mutacje materiału genetycznego (przesunięcie antygenowe - *antigenic drift*),
- reasortacje materiału genetycznego u jednego osobnika zakażonego kilkoma rodzajami wirusa i w ten sposób tworzenie całkiem nowego zestawu genów (skok antygenowy – *antigenic shift*) [1].

Duża zmienność wirusów grypy powoduje dynamiczne narastanie oporności na leki i konieczność corocznego tworzenia zaktualizowanego składu szczepionki przeciw grypie [8, 9].

Zakażenie wirusem grypy następuje najczęściej przez bezpośredni kontakt z zakażonym człowiekiem lub zwierzęciem, a także drogą kropelkową/powietrzną, rzadziej pośrednio przez kontakt ze skażonymi powierzchniami. Co istotne, osoba zakażona może stanowić zagrożenie dla innych osób zanim jeszcze pojawią się u niej objawy choroby. Szacuje się, że jeden chory zaraża średnio 4 osoby z bliskiego otoczenia [5, 10].

2.2. Rozpoznanie i przebieg

Ze względu na szereg niecharakterystycznych objawów rozpoznanie zakażenia wirusem grypy następuje poprzez potwierdzony dodatni wynik w badaniu wirusologicznego. Na podstawie obrazu klinicznego można rozpoznać jedynie tzw. chorobę grypopodobną (ILI), gdyż wiele drobnoustrojów wywołuje zbliżone objawy [10].

Grypa pojawia się gwałtownie wraz z towarzyszącymi jej objawami ze strony układu oddechowego (kaszel, katar, ból gardła) oraz objawami ogólnoustrojowymi (gorączka powyżej 38°C, złe samopoczucie, dreszcze, ból i sztywność mięśni, bóle głowy, ból klatki piersiowej, brak apetytu, wymioty, nudności) [10].

W zależności od wieku i stanu pacjenta przebieg choroby może być różny. U niektórych pacjentów przebiega ona w sposób stosunkowo łagodny bez powikłań, u innych przebieg może być ciężki. Opisano także sytuacje, gdy u pacjentów, którzy wcześniej zgłosili się do lekarza z powodu niepowikłanej grypy, nagle pojawiają się objawy alarmowe (objawy niewydolności krążeniowo-oddechowej, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego czy objawy ciężkiego odwodnienia i gorączki), które w większości przypadków są wskazaniem do natychmiastowej hospitalizacji. Takim przebiegiem charakteryzuje się choroba postępująca (nasilająca się) [10].

Choroba, bez powikłań, trwa około 7 dni (średnio 3-5 dni). Kaszel i złe samopoczucie mogą natomiast utrzymywać się przez ponad 2 tygodnie [10].

Ryzyko zakażenia wirusem grypy dotyczy wszystkich grup wiekowych, przy czym są grupy bardziej zagrożone niż inne:

- Do osób z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby lub powikłań po zakażeniu należą: kobiety w ciąży (zwłaszcza II i III trymestr) i podczas połogu, dzieci poniżej 59 miesięcy, osoby w podeszłym wieku, osoby z przewlekłymi schorzeniami (takimi jak przewlekłe choroby serca, płuc, nerek, metabolizmu, ze schorzeniami neurologicznymi, wątroby lub hematologicznymi) oraz osoby w stanach immunosupresji (takich jak HIV/AIDS, otrzymujące chemioterapię lub sterydy, po przeszczepach);
- Pracownicy służby zdrowia są narażeni na wysokie ryzyko zakażenia wirusem grypy ze względu na zwiększoną ekspozycję na pacjentów. Grupa ta zwiększa także ryzyko dalszego rozprzestrzeniania się wirusa szczególnie poprzez kontakt z osobami wrażliwymi (patrz wyżej) [1, 11]

Powodem ciężkiego przebiegu grypy jest często zaostrzenie już istniejących chorób przewlekłych lub wystąpienie nowej choroby. Najczęstsze ciężkie powikłania grypowe wymagające hospitalizacji obejmują:

- objawy ze strony układu oddechowego (zapalenie płuc – pierwotne grypowe lub wtórne bakteryjne),

- objawy ze strony układu nerwowego (drgawki, zaburzenia świadomości, encefalopatia, zapalenie mózgu, ogniskowe ubytki neurologiczne, zespół Guillaina-Barrégo czy ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego),
- zaostrzenie przewlekłej choroby podstawowej,
- wtórne powikłania (w tym zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność nerek lub niewydolność wielonarządowa, sepsa, rozpad mięśni szkieletowych) [10].

Wielonarządowe powikłania pogrypowe mogą wywoływać poważne konsekwencje, w tym prowadzić do stałego inwalidztwa. Najcięższą możliwą konsekwencją powikłania pogrypowego jest zgon pacjenta [12].

Należy zwrócić uwagę, iż powikłania pogrypowe mogą wystąpić u każdego pacjenta. Ryzyko ich pojawienia, podobnie jak ryzyko cięższego przejścia infekcji, wzrasta jednak w populacjach szczególnie obciążonych [1].

2.3. Profilaktyka

Postępowanie profilaktyczne zapobiegające zakażeniu wirusem grypy obejmuje:

- metody swoiste, do których zalicza się:
 - szczepienia ochronne,
 - profilaktykę farmakologiczną: oseltamiwir, zanamiwir
- metody nieswoiste:
 - zgłaszanie przypadków grypy do Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej,
 - izolację chorych,
 - środki ochrony osobistej (np. higiena rąk, noszenie maseczek na twarz w sytuacji bliskiego kontaktu z chorym oraz przez chorego) [1].

2.3.1. Szczepienia ochronne

Szczepienia uznawane są za najskuteczniejszą metodę profilaktyki zakażeń wirusem grypy [13].

Szczepionki przeciwgrypowe dostępne na rynku składają się z inaktywowanych (typu *split* lub *sub-unit*) bądź żywych atenuowanych (osłabionych) antygenów różnych szczepów wirusa grypy. Występują w postaci zawiesiny do wstrzykiwań lub podania donosowego. Na rynku dostępne są szczepionki trójskładnikowe oraz czteroskładnikowe (3- i 4-walentne; TIV – *trivalent influenza vaccine* i QIV - *quadrivalent influenza vaccine*). Preparaty trójskładnikowe zawierają dwie linie wirusa typu A oraz jedną typu B. Formuła czteroskładnikowa poszerzona jest o antygeny kolejnego szczepu wirusa B. Każdego roku skład szczepionek jest uaktualniany zgodnie z zaleceniami WHO w zależności od rejonu geograficznego [10].

W nadchodzącym sezonie grypowym 2023/2024 WHO rekomenduje szczepy, które muszą wchodzić w skład szczepionek (Tabela 1) [14].

Tabela 1.
Rekomendowany przez WHO skład szczepionek przeciw grypie na sezon 2023/2024

| Hodowla | Szczepionki 3-walentne | Szczepionki 4-walentne |
|---|--|---|
| Szczepionka hodowana na zarodkach kurzych | <ul style="list-style-type: none"> • A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 • A/Darwin/9/2021 (H3N2) • B/Austria/1359417/2021 (linia Victoria) | <ul style="list-style-type: none"> • A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 • A/Darwin/9/2021 (H3N2) • B/Austria/1359417/2021 (linia Victoria) • B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata) |
| Szczepionka z hodowli z linii komórkowej lub rekombinowane | <ul style="list-style-type: none"> • A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09 • A/Darwin/6/2021 (H3N2) • B/Austria/1359417/2021 (linia Victoria) | <ul style="list-style-type: none"> • A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09 • A/Darwin/6/2021 (H3N2) • B/Austria/1359417/2021 (linia Victoria) • B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata) |

Ekspertki WHO podkreślają, że u zdrowych osób dorosłych szczepionka przeciw grypie zapewnia ochronę, nawet jeśli krążące wirusy w danym sezonie nie pasują dokładnie do wirusów szczepionkowych [11].

Ze względu na zakres ochrony **obecnie w populacji dorosłych zaleca się stosowanie przede wszystkim szczepionek QIV**. Należy przypuszczać, iż w warunkach rzeczywistych, biorąc pod uwagę chorobowość i umieralność z powodu grypy wywołanej wirusami grypy B, spodziewana skuteczność QIV powinna być o 10-20% wyższa niż TIV, co jest spowodowane uwzględnieniem w ich składzie dodatkowej linii wirusa grypy B. Minimalizuje to możliwe niedopasowanie między szczepami zawartymi w szczepionce, a tymi wywołującymi chorobę w populacji, szczepionka QIV zmniejsza nieprzewidywalność krążenia szczepów typu B i przyczynia się do kontroli zakażeń wywoływanych tym typem wirusa grypy. Modele epidemiologiczne wskazują, że dzięki zastosowaniu QIV w miejsce TIV w ciągu dekady na terenie Unii Europejskiej można byłoby uniknąć dodatkowo do 1,6 miliona zachorowań na grypę, 37 300 hospitalizacji oraz 14 800 zgonów. [15].

2.3.2. Profilaktyka farmakologiczna

W ramach swoistych metod zapobiegania zakażeniu wirusem grypy można stosować profilaktykę farmakologiczną w postaci preparatów zawierających oseltamiwir czy zanamiwir (inhibitory neuraminidazy). Wskazaniemi do stosowania tych leków w profilaktyce jest ekspozycja na wirusa grypy u osób w wieku po 1 roku życia (po 6 roku życia w przypadku produktu leczniczego Oseltix oraz Tamivil oraz w wieku ≥ 5 lat w przypadku produktu leczniczego Relenza) po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy. W wyjątkowych sytuacjach (np. gdy szczepy krążące nie odpowiadają szczepom wirusa zawartym w szczepionce lub w przypadku pandemii) dopuszcza się stosowanie powyższych leków jako profilaktykę sezonową wśród dorosłych i dzieci przez okres nie dłuższy niż 6 tyg. (w przypadku niektórych produktów leczniczych dopuszczono stosowanie do 12 tyg. u pacjentów

z obniżoną odpornością). Należy zaznaczyć, że preparaty z oseltamiwirem i zanamiwirem nie zastępują szczepienia przeciwko grypie [1, 16–21].

2.4. Leczenie

W przypadku wystąpienia objawów infekcji wirusem grypy u pacjentów, którzy nie należą do grupy wysokiego ryzyka, standardowo rozpoczyna się leczenie objawowe. Pacjentom zaleca się również, aby pozostali w domu, aby zminimalizować ryzyko zarażenia innych w społeczności. Leczenie koncentruje się na łagodzeniu objawów grypy, takich jak gorączka, ból głowy. Pacjenci powinni monitorować stan swojego zdrowia i w razie potrzeby zwrócić się o dodatkową pomoc medyczną [1].

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju ciężkiej lub powiklanej choroby (patrz Rozdz. 2.2) leczenie objawowe należy możliwie wcześnie uzupełnić lekami przeciwwirusowymi takimi jak inhibitory neuraminidazy (oseltamiwir, zanamiwir) [1].

W niektórych przypadkach (ciężki przebieg, choroba postępująca lub w wyniku powikłań) konieczne może być rozpoczęcie leczenia szpitalnego, w tym na oddziałach intensywnej terapii, gdzie dostępna jest tlenoterapia i wentylacja mechaniczna. U pacjentów hospitalizowanych m.in. z ciężką postacią zapalenia płuc oprócz leków przeciwwirusowych stosuje się także antybiotykoterapię [1].

2.5. Rokowanie

U większości osób zdrowych grypa jest zazwyczaj chorobą samoograniczającą się, przebiegającą w sposób niepowikłany, jednak nawet u dotychczas zdrowych osób przebieg grypy może być ciężki, może dochodzić do rozwoju powikłań narządowych lub nadkażeń bakteryjnych, niewydolności układu krążenia i do nagłej śmierci [22].

Ryzyko wystąpienia powikłań grypy zależy od wieku oraz od dodatkowych obciążeń zdrowotnych. Szczególnie narażone na ciężki przebieg grypy są dzieci poniżej 2 roku życia oraz dorośli w wieku 65 lat lub starsi. Śmiertelność grypy sezonowej wynosi 0,1-0,5% (tzn. umiera 1-5 na 1000 osób, które zachorowały), przy czym ok. 90% zgonów występuje u osób po 60 r.ż. [23].

Najczęstsze powikłania grypy to zapalenie ucha środkowego oraz angina paciorkowcowa. W cięższych przypadkach, niejednokrotnie prowadzących do hospitalizacji może pojawić się zapalenie płuc, rzadziej – zapalenie mięśnia sercowego, mózgu i opon mózgowych. Zdarzają się sytuacje, gdzie grypa powoduje zaostrzenie istniejących chorób przewlekłych (Tabela 2) [23, 24].

Tabela 2.
Częstość występowania wybranych powikłań grypy [24]

| Powikłanie | Dzieci i młodzież | Dorośli |
|-------------------|--|--|
| Zgon ^a | 15/1000 niemowląt do ukończenia 6. m.ż. 5/1000 dzieci w wieku <15 lat | 23-56/1000 osób w wieku 15-64 lat 151/1000 osób w wieku ≥65 lat |

| Powikłanie | Dzieci i młodzież | Dorośli |
|--|--|---|
| Hospitalizacja | 190/100 000 zachorowań u dzieci do ukończenia 5. r.ż. | 46/100 000 zachorowań u dorosłych w wieku ≥ 65 lat |
| | 9-16/100 000 zachorowań u dzieci w wieku szkolnym, młodzieży i dorosłych | |
| Drgawki gorączkowe ^a | 40/1000 dzieci ≤ 5 lat | - |
| Drgawki bez gorączki ^a | 40/1000 | - |
| Encefalopatia ^a | <10/1000 | 12/1000 |
| Zapalenie ucha środkowego ^a | 100/1000 | - |
| Zapalenie płuc ^a | 230/1000 | 350/1000 |
| Niewydolność oddechowa ^a | - | 110/1000 |
| Zapalenie oskrzelików ^a | 130/1000 dzieci <2 lat | - |
| Ostre zapalenie oskrzeli ^a | 10/1000 | - |
| Zapalenie mięśnia sercowego ^a | <10/1000 | 11/1000 |
| Zapalenie mózgu | - | 2/1000 |
| Zespół Guillaina i Barrego | - | 17,2/1 000 000 zachorowań |

a) częstość u chorych hospitalizowanych

2.6. Wskaźniki epidemiologiczne

Według danych WHO na świecie co roku zakażeniu wirusem grypy ulega około miliarda ludzi, rejestruje się 3 - 5 mln ciężkich przypadków grypy i 290 000 - 650 000 zgonów z powodu powikłań pogrypowych. W krajach rozwiniętych większość zgonów związanych z grypą występuje w populacji osób powyżej 65 r.ż. [11, 25].

Każdego roku w Polsce rejestruje się od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań oraz podejrzeń zachorowań na grypę w zależności od sezonu epidemicznego [10]. Dane epidemiologiczne dotyczące występowania grypy w Polsce gromadzi Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). Meldunki dotyczące liczby zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę oraz zgonów z jej powodu są zbierane przez powiatowe stacje sanitarno-epidemiologiczne ze wszystkich jednostek ochrony zdrowia, do których zgłosili się chorzy oraz ze zgłoszeń zgonów nadsyłanych do powiatowych i/lub wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych przez lekarzy. W zagregowanych meldunkach, zgodnie z definicją grypy (Tabela 3) 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 [13, 26].

Ponadto od sezonu epidemicznego 2004/2005 funkcjonuje w Polsce nadzór nad grypą Sentinel, który jest wybiórczym systemem zintegrowanego nadzoru epidemiologicznego i wirusologicznego nad grypą. Uczestniczą w nim wybrani lekarze pierwszego kontaktu, stacje sanitarno-epidemiologiczne oraz Krajowy Ośrodek ds. Grypy NIZP-PZH, pełniący rolę koordynatora. W ramach nadzoru od niektórych pacjentów podejrzanych o zakażenie wirusem grypy lub innymi wirusami oddechowymi

pobierane są próbki i badane w kierunku zakażeń wirusami: grypy typu A, grypy typu B, RSV (*Respiratory Syncytial Virus*), parainfluenzy typu 1, parainfluenzy typu 2, parainfluenzy typu 3 oraz adenowirusów; przy czym badania w kierunku zakażeń wirusami oddechowymi innymi niż wirus grypy, nie są wykonywane każdorazowo [13].

Tabela 3.
Definicja przypadku grypy stosowana na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (NIZP-PZH 2020) [13, 26]

| Kryteria | Szczegółowy opis |
|---|--|
| Kryteria kliniczne – każda osoba, u której występuje co najmniej jedna z następujących postaci klinicznych | <p>Zachorowanie grypopodobne: nagle wystąpienie objawów ORAZ co najmniej jeden z następujących czterech objawów ogólnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gorączka lub stan podgorączkowy, • złe samopoczucie, • bóle głowy, • bóle mięśniowe <p>ORAZ co najmniej jeden z następujących trzech objawów oddechowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaszel, • ból gardła, • duszność. <p>Ostre zakażenie dróg oddechowych: nagle wystąpienie objawów ORAZ co najmniej jeden z następujących czterech objawów ogólnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaszel, • ból gardła, • duszność, • nieżyt śluzowy nosa <p>ORAZ w opinii klinicysty, choroba ma charakter infekcyjny.</p> |
| Kryteria laboratoryjne | <p>Co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • izolacja wirusa grypy z materiału klinicznego, • wykrycie kwasu nukleinowego wirusa grypy w materiale klinicznym, • wykrycie antygeny wirusa grypy w materiale klinicznym metodą immunofluorescencji bezpośredniej (DFA). <p>Jeśli to możliwe, należy określić podtyp izolatu wirusa grypy.</p> |
| Kryteria epidemiologiczne | Powiązanie epidemiologiczne polegające na przeniesieniu z człowieka na człowieka. |
| Klasyfikacja przypadku | <p>Przypadek możliwy - każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowanie grypopodobne lub ostre zakażenie dróg oddechowych)</p> <p>Przypadek prawdopodobny - każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowanie grypopodobne lub ostre zakażenie dróg oddechowych) i epidemiologiczne</p> <p>Przypadek potwierdzony - każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowanie grypopodobne lub ostre zakażenie dróg oddechowych) i laboratoryjne</p> |

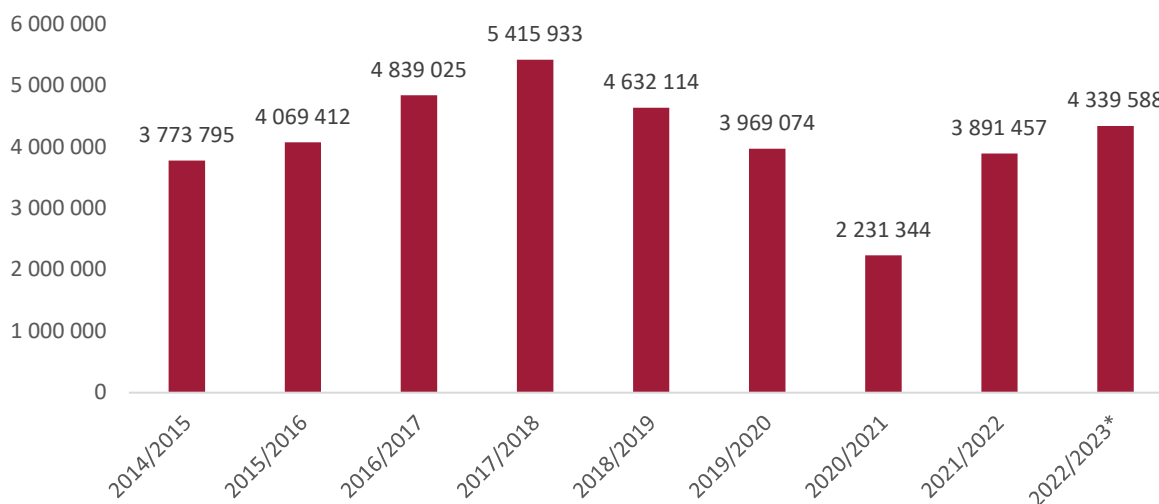
Zachorowania na grypę w krajach umiarkowanej strefy klimatycznej występują sezonowo w okresie zimy, natomiast w strefie tropikalnej w ciągu całego roku. W Polsce sezon epidemiczny grypy liczony jest od października do maja. Zakażenia wirusem grypy występują powszechnie w Polsce przez cały sezon epidemiczny, zaś szczyt zachorowań przypada na okres od stycznia do marca [27, 28].

Raportowana przez NIZP-PZH zapadalność na grypę lub jej podejrzenie w populacji polskiej w ostatnich latach jest zmienna. W latach 2014-2017 rosła aż do najwyższej wartości odnotowanej w sezonie 2017/2018 wynoszącej 5,4 mln przypadków. W kolejnych sezonach zapadalność na grypę lub jej podejrzenie spadała, aż do sezonu 2021/2022, gdzie ponownie odnotowano wzrost zapadalności (3,9 mln przypadków w sezonie 2021/2022 oraz 4,3 mln przypadków w sezonie

2022/2023 – pomimo iż dane dostępne na dzień zakończenia prac nad analizą sięgają 7 marca 2023 roku, a sezon trwa do końca sierpnia) (Wykres 3). Jednocześnie wskazuje się na możliwość zaniżania ww. danych, ze względu na niedoskonałości systemu rejestracji przypadków chorób zakaźnych oraz fakt, że nie każdy chory udaje się do lekarza [13, 29].

Wykres 3.

Liczba przypadków grypy lub jej podejrzenia w Polsce w latach 2014-2023 [13]



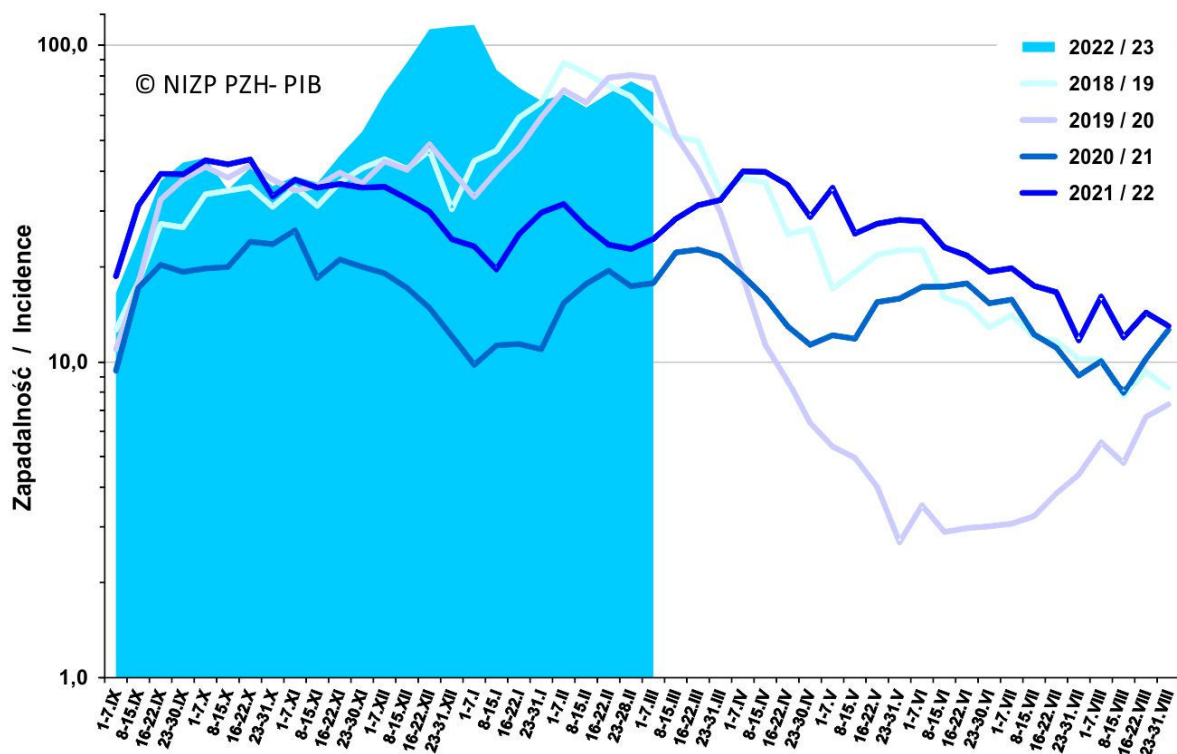
* dane za okres od 1 września 2022 roku do 7 marca 2023 roku

Na poniższym wykresie (Wykres 4) przedstawiono średnią dzienną zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków PZH w sezonie 2022/2023 w porównaniu z sezonami 2018/2019 - 2021/2022. W okresie od połowy marca 2020 roku widoczny jest wyraźny spadek liczby wykrytych przypadków grypy lub jej podejrzenia. Jednocześnie zestawienie wyników dla okresów od 1 września do 30 sierpnia pozostałych sezonów grypowych wskazuje, że zapadalność na grypę lub jej podejrzenie nie odbiegają od siebie znacznie [13].

Spadek liczby zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę obserwowany od marca 2020 roku najpewniej jest związany z ogłoszonym wówczas stanem zagrożenia epidemicznego w Polsce skutkującego licznymi ograniczeniami w funkcjonowaniu jednostek systemu oświaty, ochrony zdrowia, placówek handlowych, zakładów pracy, a także ograniczeń w poruszaniu się w przestrzeni publicznej. Stan ten wpłynął nie tylko na system wykrywania i raportowania przypadków grypy w Polsce, ale z uwagi na ograniczenia w kontaktach międzyludzkich także na rozprzestrzenianie się zakażenia wirusem grypy, co znalazło odzwierciedlenie w danych raportowanych przez NIZP-PZH [13, 30].

Wykres 4.

Średnia dzienna zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków w sezonie 2022/2023 w porównaniu z sezonami 2018/2019 –2021/2022 [13]



Struktury wiekowe osób z grypą lub jej podejrzeniem w ostatnich pięciu sezonach grypowych (dla sezonu 2022/2023 dane dotyczą okresu od 1 września 2020 roku do 7 marca 2023 roku) były porównywalne (Tabela 4) [13].

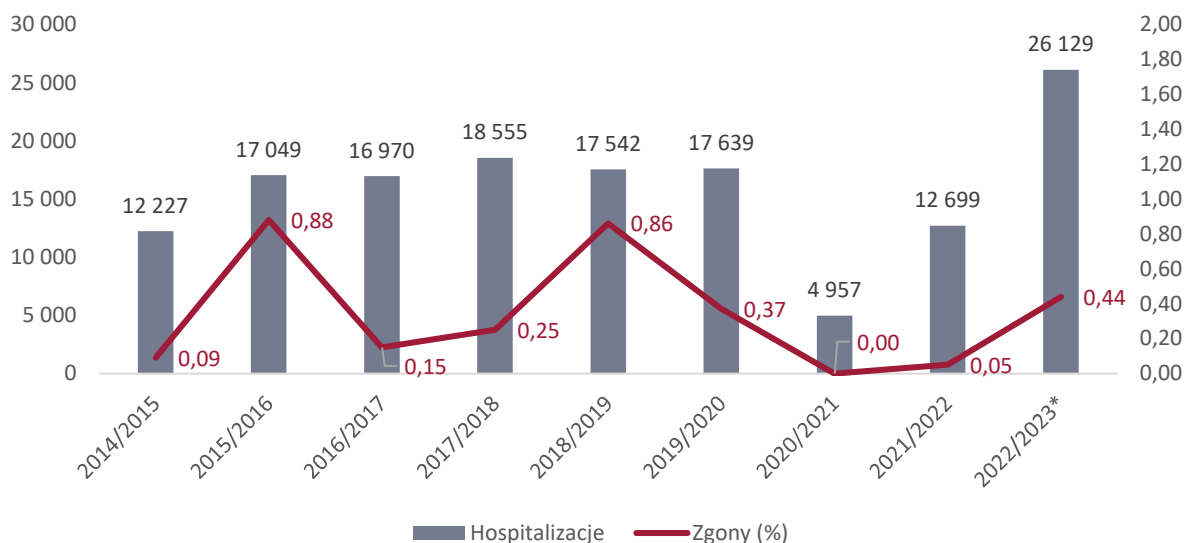
Tabela 4.

Struktura wiekowa zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę w Polsce w latach 2018-2023 [13]

| Sezon grypowy | 0-4 | 5-14 | 15-64 | 65+ | Razem |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------|
| 01.09.2018 – 31.08.2019 | 1 130 357 (24%) | 969 782 (21%) | 2 087 306 (45%) | 444 669 (10%) | 4 632 114 |
| 01.09.2019 – 31.08.2020 | 927 376 (23%) | 868 621 (22%) | 1 796 280 (45%) | 376 797 (9%) | 3 969 074 |
| 01.09.2020 – 31.08.2021 | 552 735 (25%) | 354 004 (16%) | 1 106 709 (50%) | 217 896 (10%) | 2 231 344 |
| 01.09.2021 – 31.08.2022 | 1 002 651 (26%) | 846 659 (22%) | 1 678 732 (43%) | 363 415 (9%) | 3 891 457 |
| 01.09.2022 – 07.03.2023 | 935 333 (22%) | 1 037 208 (24%) | 1 971 544 (45%) | 395 503 (9%) | 4 339 588 |

W sezonie grypowym, według danych meldunkowych, hospitalizuje się około 12 000 – 26 000 pacjentów z powodu grypy lub jej podejrzenia – najczęściej z przyczyn objawów ze strony układu oddechowego. Najmniejszą liczbę hospitalizacji odnotowano w sezonie grypowym 2020/2021 – 4957

przypadków, co związane jest również ze znacznym spadkiem liczby zachorowań w tym sezonie (Wykres 5,

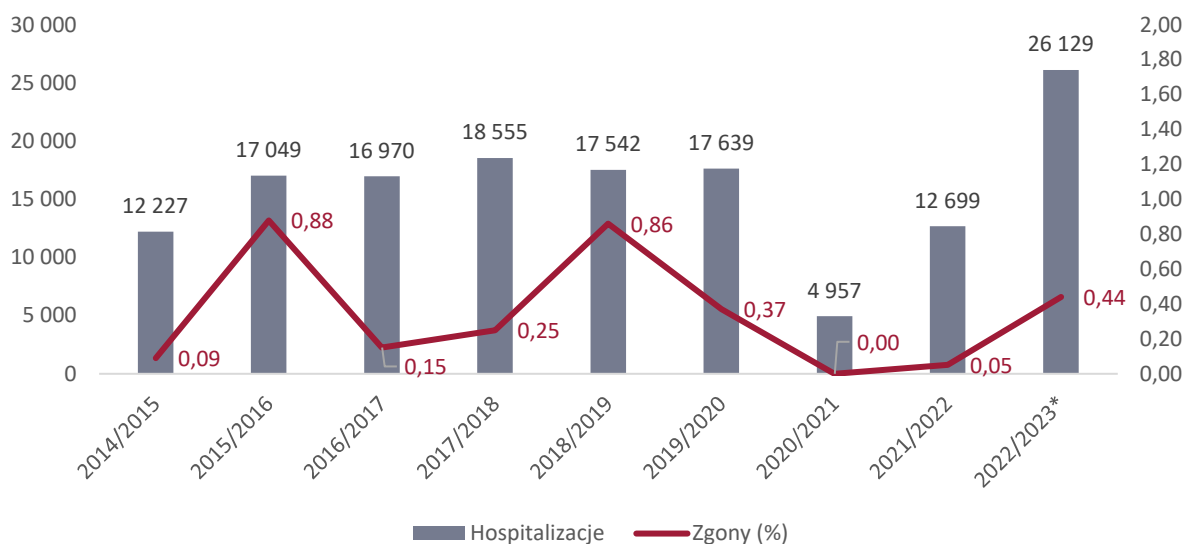


* dane za okres od 1 września 2022 roku do 7 marca 2023 roku

Tabela 5) [13, 31].

Wykres 5.

Liczba hospitalizacji z powodu grypy lub jej podejrzenia oraz odsetek zgonów z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2023



* dane za okres od 1 września 2022 roku do 7 marca 2023 roku

Tabela 5.
Struktura przyczyn skierowania do szpitala z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2018–2023 [13]

| Sezon grypowy (1.09 – 31.08) | Objawy ze strony układu krążenia | Objawy ze strony układu oddechowego | Inne przyczyny | Razem ^a |
|---------------------------------|--|---|----------------|--------------------|
| 2018/2019 | 483 | 16 318 | 1784 | 17 542 |
| 2019/2020 | 513 | 16 209 | 2167 | 17 639 |
| 2020/2021 | 185 | 4 480 | 361 | 4 957 |
| 2021/2022 | 318 | 11 740 | 890 | 12 699 |
| 2022/2023 ^b | 630 | 24 595 | 1848 | 26 129 |

a) przyczyn skierowania do szpitala może być kilka; b) dane za okres od 1 września 2022 roku do 7 marca 2023 roku

Liczba zgonów z powodu grypy w Polsce jest trudna do oszacowania, gdyż często nie jest podawana jako przyczyna w akcie zgonu. W ostatnich latach najwyższy odsetek zgonów z powodu grypy odnotowano w sezonie 2015/16 (0,82% - 140 przypadków) oraz 2018/19 (0,86% - 150 przypadków) (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Zgodnie z danymi NIZP-PZH, najczęściej zgony z powodu grypy lub jej powikłań odnotowuje się w populacjach osób starszych (osoby powyżej 65 r.ż.) (Tabela 6) [13].

Tabela 6.
Struktura wiekowa pacjentów ze zgonem z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2023 [13]

| Sezon grypowy (1.09 – 31.08) | 0-4 | 5-14 | 15-64 | 65+ | Razem |
|---------------------------------|--------|--------|----------|----------|-------|
| 2014/2015 | 0 (0%) | 0 (0%) | 9 (82%) | 2 (18%) | 11 |
| 2015/106 | 3 (2%) | 2 (1%) | 79 (56%) | 56 (40%) | 140 |
| 2016/2017 | 0 (0%) | 0 (0%) | 5 (20%) | 20 (80%) | 25 |
| 2017/2018 | 0 (0%) | 0 (0%) | 19 (40%) | 28 (60%) | 47 |
| 2018/2019 | 1 (1%) | 0 (0%) | 71 (47%) | 78 (52%) | 150 |
| 2019/2020 | 0 (0%) | 5 (8%) | 17 (26%) | 43 (66%) | 65 |
| 2020/2021 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 |
| 2021/2022 | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 5 (83%) | 6 |
| 2022/2023 ^a | 1 (1%) | 0 (0%) | 18 (16%) | 95 (83%) | 114 |

a) dane za okres od 1 września 2022 roku do 7 marca 2023 roku

3. Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono łącznie 13 opracowań dotyczących wytycznych praktyki klinicznej w odniesieniu do szczepień na grypę w populacji dzieci i dorosłych (Tabela 7). Niektóre spośród dokumentów przedstawiają wytyczne na nadchodzący już sezon grypowy 2023/2024.

Tabela 7.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące szczepień na grypę

| Organizacja | Tematyka | Referencje |
|--|--|------------|
| Wytyczne polskie | | |
| Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR) 2019 | Ogólne wskazania dotyczące szczepień przeciwko grypie | [32] |
| Stanowisko ekspertów FluForum 2020 ^a | Profilaktyka grypy w sezonie 2020/2021 | [31] |
| Główny Inspektorat Sanitarny | Program szczepień ochronnych na rok 2023 | [33] |
| Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej 2019 ^b | Postępowanie w grypie u dzieci – zalecenia dla lekarzy POZ | [34] |
| Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej 2020 ^c | Profilaktyka, diagnostyka i leczenie grypy u dorosłych – zalecenia dla lekarzy PZO | [35] |
| Wytyczne zagraniczne | | |
| Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2022 | Populacja, grupy ryzyka oraz rodzaje szczepionek na sezon 2022/2023 | [36] |
| Advisory Committee Statement/ National Advisory Committee on Immunization (ACSt/NACI) 2022 | Populacja, grupy ryzyka oraz rodzaje szczepionek na sezon 2022/2023 | [37] |
| Green Book 2022 | Zalecenia dotyczące szczepień przeciwko grypie | [38] |
| Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2022 | Zalecane szczepionki w sezonie 2023/24 | [39] |
| Australian Government Department of Health (AGDoH) 2022 | Populacja, grupy ryzyka oraz rodzaje szczepionek przeciwko grypie | [40] |
| WHO 2023 | Zalecane szczepionki w sezonie 2023/2024 | [14] |
| WHO The Strategic Advisory Group of Experts (WHO SAGE) 2022 | Ogólne zalecenia dotyczące szczepień | [41] |
| American Academy of Pediatrics (AAP) | Zalecenia dotyczące zapobiegania grypie u dzieci na sezon 2022-2023 | [42] |

a) wytyczne opracowane na podstawie rekomendacji GIS (2020) oraz ACIP (2010) – w związku z tym, że odnaleziono bardziej aktualne wersje wymienionych dokumentów, odstąpiono od prezentowania zaleceń przedstawionych w wytycznych; b) zalecenia zgodne z programem szczepień ochronnych (PSO) na 2019 roku oraz wytycznymi APP (2018-2019), ACIP (2018-2019) – w związku z tym, iż odnaleziono bardziej aktualne wersje wymienionych dokumentów, odstąpiono od prezentowania zaleceń przedstawionych w wytycznych PTMR; c) zalecenia zgodne z programem szczepień ochronnych (PSO) na 2019 roku oraz wytycznymi WHO (2019) – w związku z tym, iż odnaleziono bardziej aktualne wersje wymienionych dokumentów, odstąpiono od prezentowania zaleceń przedstawionych w wytycznych PTMR

Ze względów epidemiologicznych szczepienia przeciwko grypie zalecane są wszystkim osobom, które ukończyły 6. miesiąc życia. Wyjątek stanowią osoby z przeciwwskazaniami do szczepienia. Profilaktyka grypy w postaci szczepień jest szczególnie zalecana m.in. osobom narażonym na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych, czy ciężkiego przebiegu choroby.

W odnalezionych wytycznych klinicznych, wśród grup szczególnego ryzyka znajdują się m.in. osoby starsze oraz dzieci w wieku od 6 do 60 miesięcy, a także osoby z przewlekłymi chorobami (niezależnie od wieku). Szczepienia przeciwko grypie są również szczególnie zalecane kobietom w ciąży lub planującym ciążę, osobom otyłym oraz osobom z obniżoną odpornością.

W wytycznych zwrócono uwagę, że należy również podjąć działania zmierzające do zaszczepienia osób stanowiących ryzyko przeniesienia zakażenia na osoby z grypy ryzyka tj. personelu medycznego, pensjonariuszy ośrodków opieki długoterminowych, a także pracowników placówek sprawujących opiekę nad nimi. Szczepienia przeciwko grypie są również zalecane osobom mającym kontakt domowy lub sprawującym opiekę nad osobami dorosłymi (z podwyższonym ryzykiem ciężkich powikłań grypy) lub dziećmi (szczególnie w wieku <6 miesięcy) (Tabela 8, Tabela 9).

Tabela 8.
Zalecenia szczepień przeciwko grypie w populacji ogólnej w podziale na poszczególne grupy wiekowe

| Grupa wiekowa | KLR 2019 [32] | GIS 2022 [33] | ACIP 2022 [36] | ACS†/NACI 2022 [37] | Green Book 2022 [38] | AGDoH 2022 [40] | AAP [42] | WHO SAGE 2022 [41] |
|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------------|----------------------|-----------------|----------|--------------------|
| <6 mies. | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 6 – 24 mies. | ✓ | ✓ | ✓ ^a | ✓ ^a | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 24 – 60 mies. | ✓ | ✓ | | | ✓ ^b | | | |
| 5 – 18 lat | ✓ | ✓ | | | ✓ ^b | | | |
| 18 – 49 lat | | | | | ✓ | | ND | |
| ≥50 lat | | | | | ✓ | | ND | |
| >55 lat | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | ND | |
| ≥65 lat | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | ND | ✓ |

Zalecane w populacji ogólnej; ✓ Szczególnie zalecane; ✓ Zalecane w wybranych grupach ryzyka; ND – nie dotyczy; a) Dzieci w wieku 6 – 59 miesięcy; b) dzieci w wieku od 2 do <17 lat.

Tabela 9.
Szczególne wskazania do szczepienia przeciwko grypie (względy medyczne i epidemiologiczne)

| | KLR 2019 [32] | GIS 2022 [33] | ACIP 2022 [36] | ACS†/NACI 2022 [37] | Green Book 2022 [38] | AGDoH 2022 [40] | AAP [42] | WHO SAGE 2022 [41] |
|--|---------------|---------------|----------------|---------------------|----------------------|-----------------|----------|--------------------|
| Dzieci i dorośli z grup ryzyka - choroby przewlekłe / czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na grypę | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Dzieci w wieku 6 mies – 18 lat poddawane długotrwałemu leczeniu kwasem salicylowym | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | - | ✓ ^a | ✓ | - |

| | KLR 2019 [32] | GIS 2022 [33] | ACIP 2022 [36] | ACS†/NACI 2022 [37] | Green Book 2022 [38] | AGDoH 2022 [40] | AAP [42] | WHO SAGE 2022 [41] |
|--|------------------|------------------|-------------------|------------------------|----------------------------|--------------------|-------------|-----------------------------|
| Kobiety w ciąży lub planujące ciążę | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Osoby ekstremalnie otyłe (BMI ≥40 dla dorosłych) | - | - | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ ^b | ✓ | - |
| Osoby po transplantacji narządów | ✓ | ✓ | - | - | ✓ | ✓ | - | - |
| Zakażenie HIV | ✓ | ✓ ^c | ✓ | - | ✓ | ✓ | ✓ | - |
| Osoby z obniżoną odpornością | ✓ | ✓ | ✓ | - | - | ✓ | ✓ | - |
| Pracownicy opieki zdrowotnej | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | - | ✓ |
| Pracownicy placówek sprawujących opiekę nad pensjonariuszami | ✓ | - | - | ✓ | ✓ | ✓ | - | - |
| Pensjonariusze ośrodków opieki długoterminowej | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Osoby mieszkające lub opiekujące się osobami z grup podwyższonego ryzyka ciężkich powikłań grypy | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | - |
| Osoby sprawujące opiekę domową nad małymi dziećmi (szczególnie w wieku <6 mies.) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | - | - | - | - |
| Osoby przebywające w skupiskach ludzkich | ✓ | ✓ | - | ✓ | - | ✓ | - | - |
| Osoby bezdomne | - | - | - | - | - | ✓ | - | - |

a) dzieci w wieku od 6 mies. do 10 lat; b) BMI ≥30; c) dzieci w wieku od 6 miesięcy do ukończenia 18 lat

Głównymi przeciwwskazaniami uwzględnionymi we wszystkich odnalezionych wytycznych jest układowa reakcja anafilaktyczna po poprzedniej dawce szczepionki bądź alergia na substancje zawarte w szczepionce lub użyte podczas procesu produkcyjnego (Tabela 10).

Tabela 10.
Przeciwwskazania do stosowania szczepionki przeciwko grypie

| | KLR 2019 [32] | ACIP 2022 [36] | ACS†/NACI 2020 [37] | Green Book 2022 [38] | AGDoH 2022 [40] | AAP [42] | WHO SAGE 2022 [41] |
|--|---------------------|----------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|----------|--------------------------|
| Układowa reakcja anafilaktyczna po poprzedniej dawce szczepionki | - | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

| | KLR 2019 [32] | ACIP 2022 [36] | ACSt/NACI 2020 [37] | Green Book 2022 [38] | AGDoH 2022 [40] | AAP [42] | WHO SAGE 2022 [41] |
|--|-----------------|-----------------|---------------------|----------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Układowa reakcja anafilaktyczna na substancje zawarte w szczepionce lub na substancje użyte podczas procesu produkcyjnego | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Ostra choroba infekcyjna z przebiegającą gorączką >38,5°C | ✓ | - | - | - | - | - | - |
| Syndrom Guillain-Barre po szczepieniu na grypę w wywiadzie | ✓ | ✓ | ✓ | - | ✓ | ✓ | - |
| Osoby otrzymujące terapię immunoonkologiczną | - | - | - | - | ✓ | - | - |
| Kliniczne niedobory odporności | ✓ ^{ab} | ✓ ^{ab} | ✓ ^{ac} | ✓ ^{ac} | - | ✓ ^a | - |
| Leczenie salicylanami | ✓ ^a | ✓ ^{ab} | ✓ ^{ab} | ✓ ^{ab} | - | ✓ ^a | - |
| Osoby z astmą lub świszczącym oddechem | - | ✓ ^{ad} | ✓ ^{ae} | - | - | ✓ ^{ad} | ✓ ^{ab} |

✓ Stany, które wymagają zachowania szczególnej ostrożności i rozważenia z pacjentem, czy korzyści ze szczepienia przewyższają ryzyko ewentualnych zdarzeń niepożądanych

a) przeciwwskazania wyłącznie w przypadku zastosowania szczepionki żywej atenuowanej; b) dotyczy dzieci i młodzieży; c) nie dotyczy dzieci ze stabilnym zakażeniem HIV, będących na terapii antyretrowirusowej, z odpowiednią czynnością układu odpornościowego; d) przeciwwskazanie u dzieci w wieku od 2 do 4 lat, u których zdiagnozowano astmę lub w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpił epizod świszczącego oddechu; w przypadku dzieci w wieku ≥ 5 lat należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć stosunek korzyści do ryzyka; e) ciężka postać astmy zdefiniowana jako aktualne przyjmowanie doustnych lub wysokodawkowych wziewnych kortykosteroidów lub aktywny świszczący oddech

Większość odnalezionych wytycznych, zgodnie z rekomendacją WHO oraz ze względu na szerszy zakres ochrony przed wirusem grypy typu B, zaleca stosowanie szczepionek QIV. Inaktywowana szczepionka przeciw grypie zalecana jest w przypadku wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 6. miesiąc życia, u których nie występują przeciwwskazania do zastosowania tej szczepionki. U pacjentów z przeciwwskazaniami (tj. kobiety w ciąży, pacjenci z chorobami przewlekłymi itp.) nie zaleca się stosowania szczepionek żywych atenuowanych. W przypadku większości pacjentów wystarczające jest podanie jednej dawki szczepionki, natomiast dzieciom w wieku od 6 miesięcy do <9 lat, które otrzymują szczepionkę przeciwko grypie po raz pierwszy, zaleca się przyjęcie 2 dawek szczepionki (Tabela 11).

Tabela 11.
Rekomendowane rodzaje szczepień

| | GIS 2022 [33] | ACIP 2022 [36] | ACSt/NACI 2020 [37] | JCVI 2022 [39] | AGDoH 2022 [40] | AAP [42] | WHO SAGE 2022 [41] |
|--|----------------|----------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------|--------------------|
| Szczepionki czterowalentne | | | | | | | |
| IIV4 (na bazie jaja kurzego) | | | ≥ 6 mies. | ≥ 6 mies.- 65 lat | ≥ 6 mies. | | |
| ccIIV4 | ≥ 6 mies. | ≥ 6 mies. | ≥ 2 lata | ≥ 6 mies.- 65 lat >65 lat | ≥ 2 lata | ≥ 6 mies. | ✓ ^a |
| HD-IIV4 (na bazie jaja kurzego) | - | ≥ 65 lat | ≥ 65 lat | >65 lat | ≥ 60 lat | ≥ 65 lat | ✓ ^a |

| | GIS 2022 [33] | ACIP 2022 [36] | ACS/NACI 2020 [37] | JCVI 2022 [39] | AGDoH 2022 [40] | AAP [42] | WHO SAGE 2022 [41] |
|---------------------------------|---------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------|--------------------|
| aIIV4 | - | ≥65 lat | - | >65 lat | ≥65 lat | ≥65 lat | ✓ ^a |
| RIV4 | - | ≥18 lat | ≥18 lat | 18-65 lat | - | ≥18 lat | ✓ ^a |
| | | | | >65 lat | | | |
| LAIV4 | 2-18 lat | 2-49 lat | 2-59 lat | 2-17 lat | - | 2-49 lat | ✓ ^a |
| Szczepionki trójwalentne | | | | | | | |
| IIV3 | - | - | ≥6 mies. | - | - | - | ✓ ^a |
| aIIV3 | - | - | 6 – 23 mies; | - | - | - | ✓ ^a |
| | | | ≥65 lat | | | | |
| RIV3 | - | - | - | - | - | - | ✓ ^a |
| LAIV3 | - | - | - | - | - | - | ✓ ^a |

Zalecenia ogólne: Dopuszczalna opcja alternatywna; **Zalecane u pacjentów z wybranymi grupami ryzyka:** Opcja alternatywna u pacjentów z wybranymi grupami ryzyka; a) według wskazań producenta szczepionki.

Szczepionki czterowalentne: RIV4 – szczepionka rekombinowana (ang. recombinant influenza vaccine, quadrivalent); IIV4 – szczepionka inaktywowana (ang. quadrivalent inactivated influenza vaccine); LAIV4 – szczepionka żywa atenuowana (ang. live attenuated influenza vaccine, quadrivalent); HD-IIV4 – szczepionka inaktywowana wysokodawkowa (ang. high-dose inactivated influenza vaccine, quadrivalent); aIIV4 – szczepionka adiuwantowa (ang. adjuvanted inactivated influenza vaccine, quadrivalent); **Szczepionki trójwalentne:** IIV3 – szczepionka inaktywowana (ang. trivalent inactivated influenza vaccine); aIIV3 – szczepionka adiuwantowa (ang. adjuvanted egg-based trivalent inactivated influenza vaccine); LAIV3- szczepionka żywa atenuowana, trójwalentna (ang. live attenuated influenza vaccine, trivalent).

4. Aktualne finansowanie świadczeń w danym wskazaniu

4.1. Sytuacja w Polsce

4.1.1. Szczepienia ochronne

Według Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023 opublikowanego jako komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego, szczepienia przeciwko grypie sezonowej znajdują się w wykazie szczepień zalecanych [33].

Na rynku polskim dostępne są obecnie 3 szczepionki przeciw grypie. Dwie z nich produkowane są pod postacią zawiesiny do wstrzykiwań dla dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia (*Vaxigrip Tetra*[®], *Influvac Tetra*[®]). Jedna produkowana jest w postaci zawiesiny do podania donosowego dla dzieci i młodzieży od 24. miesiąca do 18. roku życia (*Fluenz Tetra*[®]) [43]. Zgodnie z komunikatem umieszczonym na stronie Ministerstwa Zdrowia podmioty odpowiedzialne na rynku polskim odchodzą jednak od udostępniania szczepionek typu TIV, gdyż szczepionki QIV zapewniają lepszą ochronę [44].

Wszystkie dostępne obecnie w Polsce szczepionki przeciw grypie są 4-walentne, zawierają te same antygeny 4 szczepów wirusa grypy, rekomendowane producentom szczepionek przez WHO. Szczepionki przeciw grypie dostępne są bezpłatnie osobom w wieku 75+ oraz kobietom w ciąży, oraz z 50% refundacją osobom w wieku 65+, dzieciom po ukończeniu 6 m.ż., a przed ukończeniem 18 lat, oraz osobom w wieku 18-65 lat z dodatkowymi problemami. Od 1 lipca 2018 roku szczepionka *Vaxigrip Tetra* jako jedyna wśród szczepionek na grypę znalazła się na liście leków refundowanych dla pacjentów powyżej 65. roku życia. Obecnie żadna z dostępnych w Polsce szczepionek przeciw grypie nie jest refundowana w populacji osób w wieku 18 – 64 lata spoza grup ryzyka (Tabela 12) [45, 46].

Tabela 12.
Dostępne w Polsce szczepienia przeciw grypie – warunki refundacyjne

| Wskazanie refundacyjne | Influvac Tetra (we wstrzyknięciu) | Vaxigrip Tetra (we wstrzyknięciu) | Fluenz Tetra (donosowa) | Poziom refundacji |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| Dzieci 6 – 24 m.ż. | - | ✓ | - | 50% |
| Dzieci 24 – 60 m.ż. | - | ✓ | ✓ | 50% |
| Dzieci 60 m.ż. – 18 r.ż. | - | ✓ | ✓ | 50% |
| Kobiety w ciąży | ✓ ^a | ✓ ^a | - | bezpłatnie |
| Osoby w wieku 18 – 64 lata z grup ryzyka | ✓ | ✓ | - | 50% |

| Wskazanie refundacyjne | Influvac Tetra (we wstrzyknięciu) | Vaxigrip Tetra (we wstrzyknięciu) | Fluenz Tetra (donosowa) | Poziom refundacji |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| Osoby w wieku 18 – 64 lata (spoza grup ryzyka) | - | - | - | - |
| Osoby w wieku 65 – 74 lata | - | ✓ | - | 50% |
| Osoby w wieku 75+ | - | ✓ ^a | - | bezpłatnie |

a) Dostępna bezpłatnie w ramach projektu „Cięża +” i „Leki 75+”

Według załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20.02.2023 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r., urzędowa cena zbytu szczepionki *Influvac Tetra* wynosi 40,71 zł, zaś wysokość limitu finansowania 51,56 zł. Szczepionki *Vaxigrip Tetra* oraz *Fluenz Tetra* objęte są 50% poziomem odpłatności dla pacjenta, co daje wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynoszącą odpowiednio 25,95 zł oraz 47,12 zł (Tabela 13) [45].

Tabela 13.
Dostępne w Polsce szczepienia przeciw grypie – wartość refundacji

| Nazwa | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-----------------------|------------------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| Influvac Tetra | 40,71 | 51,56 | 51,56 | 25,78 |
| Vaxigrip Tetra | 41,04 | 51,90 | 51,90 | 25,95 |
| Fluenz Tetra | 77,76 | 94,23 | 94,23 | 47,12 |

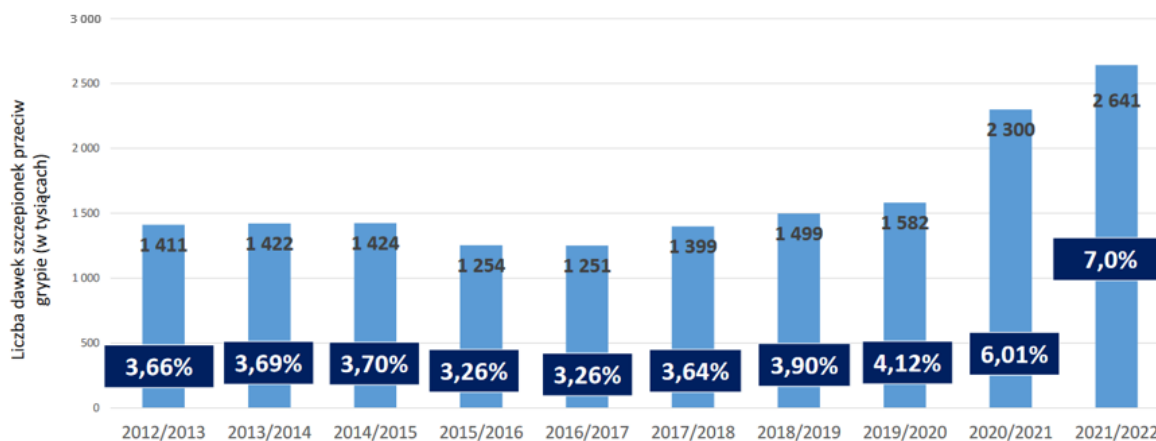
Ponadto wybrane samorzady terytorialne oferują bezpłatne szczepienia przeciwko grypie grupom szczególnego ryzyka, czyli osobom starszym (powyżej 60. i 65. roku życia), ale wdrażane są również programy dedykowane wszystkim mieszkańcom określonego obszaru (np. gminy lub miasta) niezależnie od wieku lub też kobietom w ciąży, dzieciom poniżej 5. roku życia lub w wieku przedszkolnym [47]. Zgodnie z raportem Agencji AOTMiT, do kwietnia 2019 roku wydano 266 opinii dotyczących programów zdrowotnych z zakresu szczepień przeciwko grypie, w tym 247 opinii pozytywnych lub warunkowo pozytywnych oraz 19 opinii negatywnych. 52% programów skierowana była do osób powyżej 65. r.ż., 29% programów obejmowało osoby od 60. r.ż., 6% - od 55. r.ż. i 8% - od 50. r.ż.; 2% programów skierowanych było do osób powyżej 70. r.ż., 6% do dzieci do 18. r.ż. (obejmowało to także programy, w których populacją były osoby 65+), 2% - do pracowników podmiotów wykonujących działalność leczniczą [48]. Od tego czasu opiniowano kolejne 32 programy z zakresu szczepień przeciwko grypie, z czego tylko 1 oceniono negatywnie, pozostałe oceniono pozytywnie pod warunkiem uwzględnienia przedstawionych uwag. Podobnie jak we wcześniejszych latach, większość programów (ok. 70%) obejmowała osoby starsze (w wieku powyżej 60/65 roku życia). Pozostałe programy polityki zdrowotnej skierowane były do kobiet w ciąży, dzieci i młodzieży oraz dorosłych z grup podwyższonego ryzyka. Oceniono również programy zdrowotne skierowane do nauczycieli i pracowników niepedagogicznych w szkołach i placówkach oświatowych oraz dla osób bezdomnych [47].

Osoby dorosłe w wieku poniżej 65 lat nieobjęte samorządowymi programami szczepień przeciw grypie mogą poddać się szczepieniu finansowanemu ze środków własnych, w tym w ramach prywatnych ubezpieczeń medycznych.

Średnie poziomy wyszczepialności przeciw grypie populacji polskiej w latach 2012-2022 (estymacje rynkowe na bazie danych pochodzących od dystrybutorów oraz danych dostępnych na stronie PZH) są szacowane na 3-7% [7, 49].

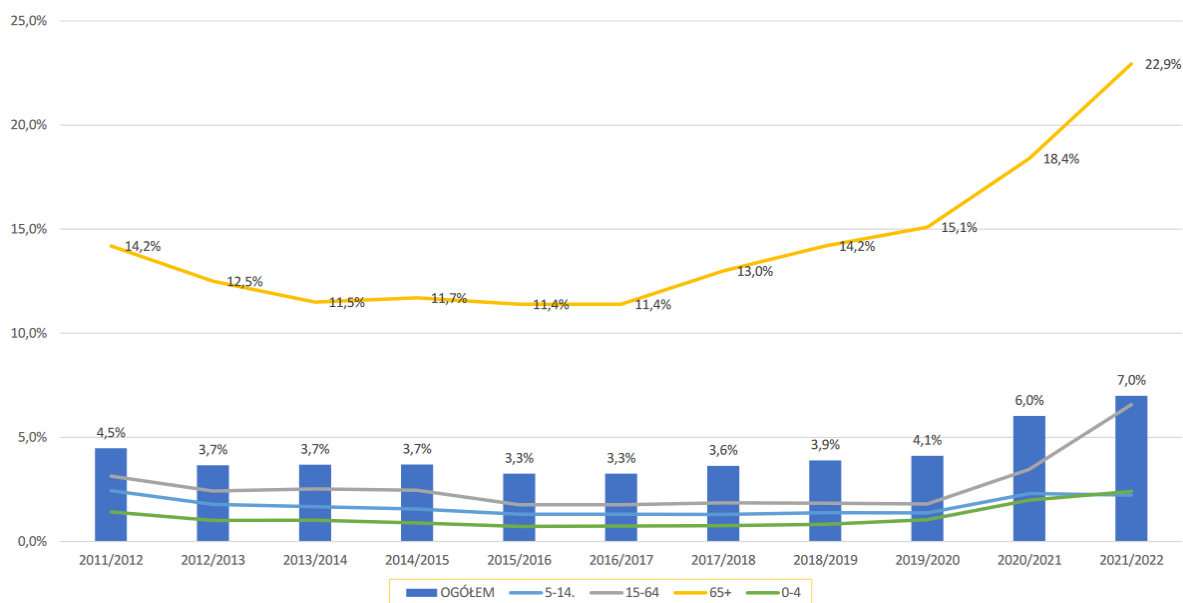
W ostatnich latach najmniej zaszczepionych przeciw grypie odnotowano w sezonie 2016/2017 - zaledwie 3,26% osób z populacji polskiej. Od tego czasu popularność szczepień na grypę powoli rośnie. Stan zaszczepienia przeciw grypie w sezonie 2021/2022 szacowany jest na 7,0% (Wykres 6) [7, 49].

Wykres 6.
Średnie poziomy zaszczepienia populacji polskiej w latach 2012-2022



Poziom zaszczepiania przeciw grypie jest w Polsce nieco wyższy wśród osób w wieku powyżej 65 lat i wynosi ok. 11-23% (Wykres 7) [7, 49]. Jednocześnie nadal jest to jeden z najniższych wskaźników w Europie i na świecie [50, 51].

Wykres 7.
Średnie poziomy zaszczepienia populacji polskiej w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2011 - 2022



4.1.2. Profilaktyka farmakologiczna

Dostępną w Polsce metodą profilaktyki zakażeń wirusem grypy jest także stosowanie profilaktyki farmakologicznej. Preparaty zawierające oseltamiwir na polskim rynku to: *Ebilfumin* (30, 45, 75 mg), *Oseltix* (75 mg), *Segosana* (30, 45, 75 mg), *Tamiflu* (30, 45, 75 mg oraz 6mg/ml) i *Tamivil* (75 mg). Natomiast zanamiwir zawiera dostępny w Polsce preparat *Relenza* w dawce 5 mg oraz. Profilaktyka farmakologiczna nie zastępuje szczepienia przeciwko grypie. Stosowanie leków przeciwwirusowych do zapobiegania grypy powinno wynikać z indywidualnej analizy każdego przypadku, uwzględniającej okoliczności i specyfikę populacji wymagającej ochrony [16–21]. Żaden z tych preparatów nie jest aktualnie objęty refundacją na terenie naszego kraju [45].

4.2. Sytuacja międzynarodowa

Aktualne postępowanie i finansowanie szczepień ochronnych ze środków publicznych w poszczególnych państwach członkowskich Unii Europejskiej opracowano na podstawie interaktywnego narzędzia Europejskiego Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorób (ECDC) (Tabela 14) [52].

Tabela 14.
Kraje Unii Europejskiej, w których rekomendowane jest wykonywanie szczepień ochronnych przeciwko grypie sezonowej w podanych grupach wiekowych wraz z mechanizmem płatności [52]

| Kraj | Przedział wiekowy | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|---|--------|------|---|---|----|----|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----------------|-----|
| | Miesiące | | Lata | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 6 | 7 - 23 | 2 | 5 | 6 | 12 | 13 | 15 | 16 | 17 | 18 | 45 | 54 | 55 | 59 | 60 | 64 | ≥65 |
| Austria | - | ✓ | ✓ | | | | | X | | | | | | | | | | X |
| Belgia | ✓ (Pacjenci z grup podwyższonego ryzyka – z niektórymi schorzeniami lub osłabionym układem odpornościowym, które mogą narażać je na powikłania związane z grypą; II i III trymestr ciąży; pracownicy służby zdrowia; osoby instytucjonalizowane; osoby zamieszkujące z w/w) | | | | | | | | | | | | | | | | ✓ | |
| Bułgaria | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | X |
| Chorwacja | ✓ (Rekomendowane w grupach wysokiego ryzyka) | | | | | | | | | | | | | | | | ✓ ^a | |
| Cypr | X (Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach) | | | | | | | | | | | | | | | | ✓ | |
| Czechy | ✓ (Rekomendowane w grupach wysokiego ryzyka) | | | | | | | | | | | | | | | | ✓ | |
| Dania | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ✓ |
| Estonia | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | X |
| Finlandia | ✓ | | | | | | | | | | | | | | | | | ✓ |
| Francja | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ✓ |
| Niemcy | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ✓ | ✓ |
| Grecja | ✓ (Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach) | | | | | | | | | | | | | | | | ✓ | |
| Węgry | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ✓ | ✓ |
| Islandia | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ✓ ^a | ✓ |
| Irlandia | - | - | ✓ | | | | | ✓ (Rekomendowane w grupach wysokiego ryzyka – kobiety w ciąży, osoby z określonymi schorzeniami) | | | | | ✓ | | | | | |
| Włochy | ✓ (Rekomendowane w grupach wysokiego ryzyka) | | | | | | | | | | | | | | | | ✓ | |
| Łotwa | ✓ | | | | | | | | | | | | | | | | | ✓ |
| Liechtenstein | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ✓ |
| Litwa | ✓ (Rekomendowane w grupach ryzyka: pracownicy służby zdrowia, kobiety w ciąży, osoby w wieku <65 z chorobami przewlekłymi i/lub przebywające w placówkach opieki społecznej i pielęgniarstwa) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Luksemburg | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ✓ |
| Malta | ✓ (Rekomendowane w grupach wysokiego ryzyka – cukrzyca, przewlekłe choroby płuc, wątroby, nerek, chemioterapia, radioterapia, przewlekła sterydoterapia, HIV/AIDS) | | | | | | | | | | | | ✓ | | | | | |
| Holandia (Niderland) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ✓ | ✓ | |
| Norwegia | ✓ (Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach) | | | | | | | | | | | | | | | | ✓ | |
| Portugalia | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ✓ |
| Rumunia | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | X |

| Kraj | Przedział wiekowy | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--|--------|------|---|---|----|----|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| | Miesiące | | Lata | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 6 | 7 - 23 | 2 | 5 | 6 | 12 | 13 | 15 | 16 | 17 | 18 | 45 | 54 | 55 | 59 | 60 | 64 | ≥65 |
| Słowacja | | | ✓ | | | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ✓ | |
| Słowenia | ✓ | | - | - | - | - | - | ✓ (Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach – kobiety w ciąży) | | | | - | - | - | - | - | - | ✓ |
| Hiszpania | - | - | - | - | - | - | - | ✓ (Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach – kobiety w ciąży) | | | | | | | | ✓ | | |
| Szwecja | ✓ (Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach; finansowanie zależy od regionu) | | | | | | | | | | | | | | | | ✓ | |

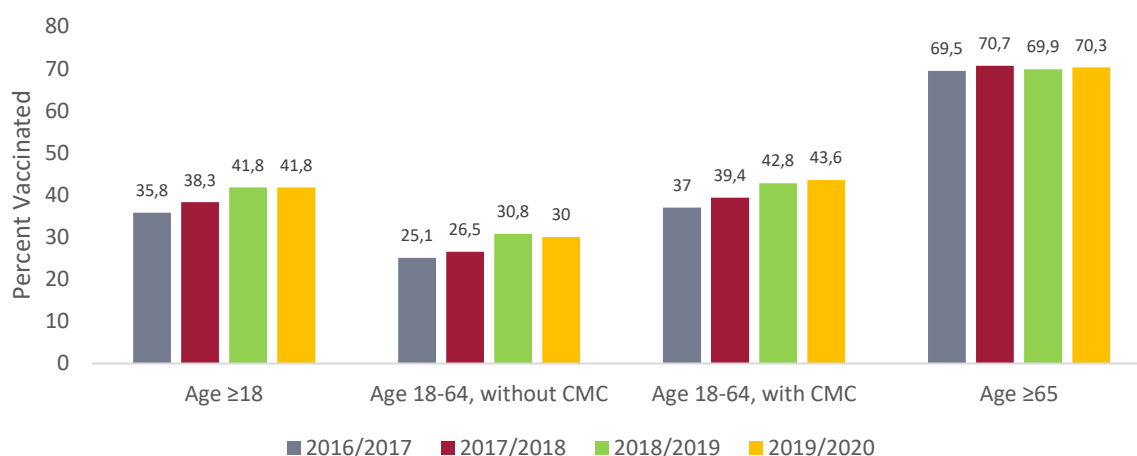
Szczepienia skierowane do konkretnych grup odbiorców, szczepienia rekomendowane w całej populacji niezależnie od obciążeń; ✓ - szczepienia obowiązkowe; ✓ - szczepienia refundowane; X – szczepienia nierefundowane; a) preferowana QIV.

Zidentyfikowano dane dotyczące poziomu zaszczepienia przeciw grypie w poszczególnych grupach wiekowych w populacji Kanady i Stanów Zjednoczonych [53–55].

Najnowsze dane dotyczące poziomu zaszczepienia przeciw grypie w populacji dorosłych spoza grup ryzyka (18-64 lata) odnoszą się do sezonu grypowego 2019/2020 w przypadku Kanady oraz 2017/2018 w przypadku Stanów Zjednoczonych (Wykres 8, Wykres 9). Średni poziom zaszczepienia przeciw grypie w tych państwach w ostatnich latach wynosił około 25-45% i był znacznie niższy niż odnotowany w populacji osób starszych w tych latach. W obydwu państwach poziom zaszczepienia przeciw grypie u osób w wieku 18-64 lat różnił się zależności od występowania czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby [53, 54].

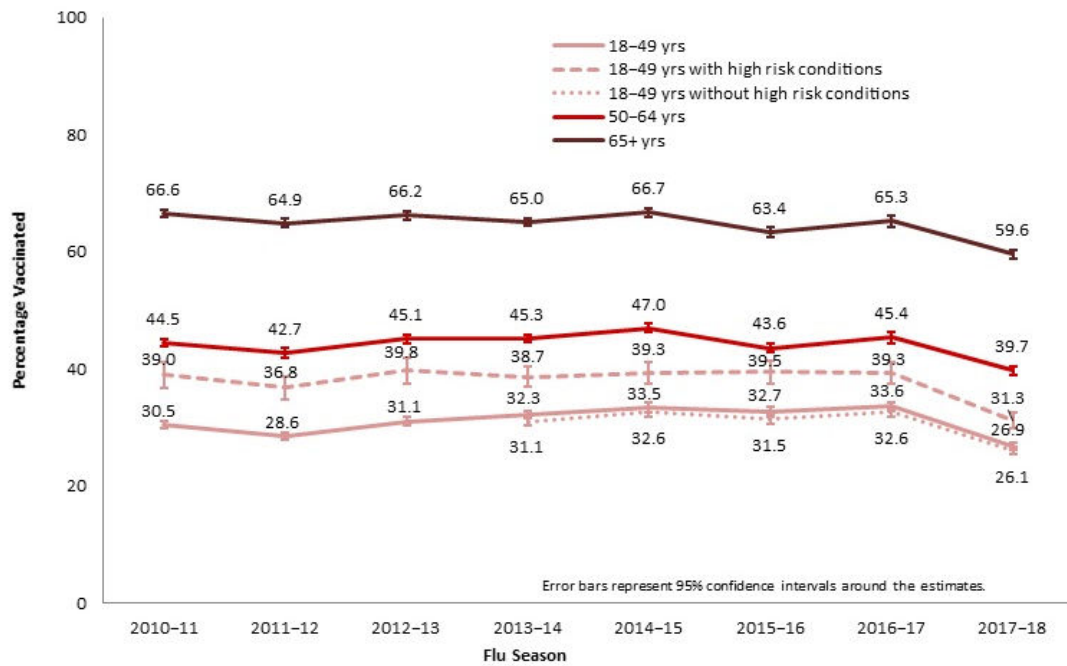
Wykres 8.

Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji dorosłych w Kanadzie w latach 2016-2020 [54]



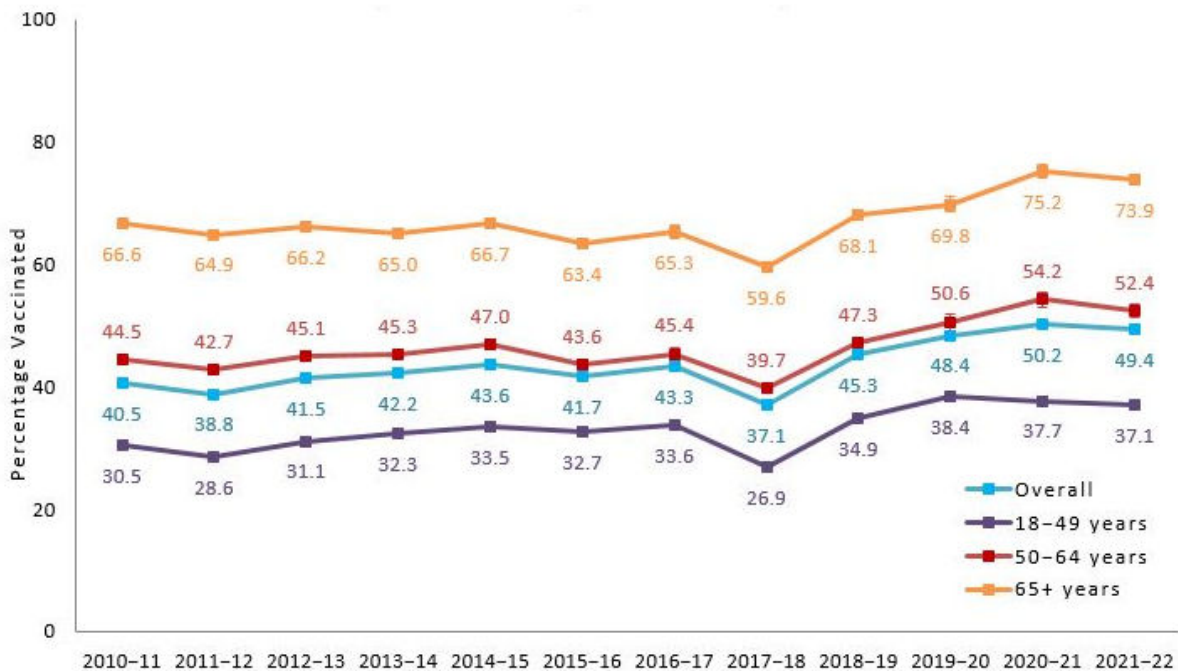
CMC – schorzenia przewlekłe (ang. *chronic medical conditions*)

Wykres 9.
Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych w latach 2010-2018 [53]



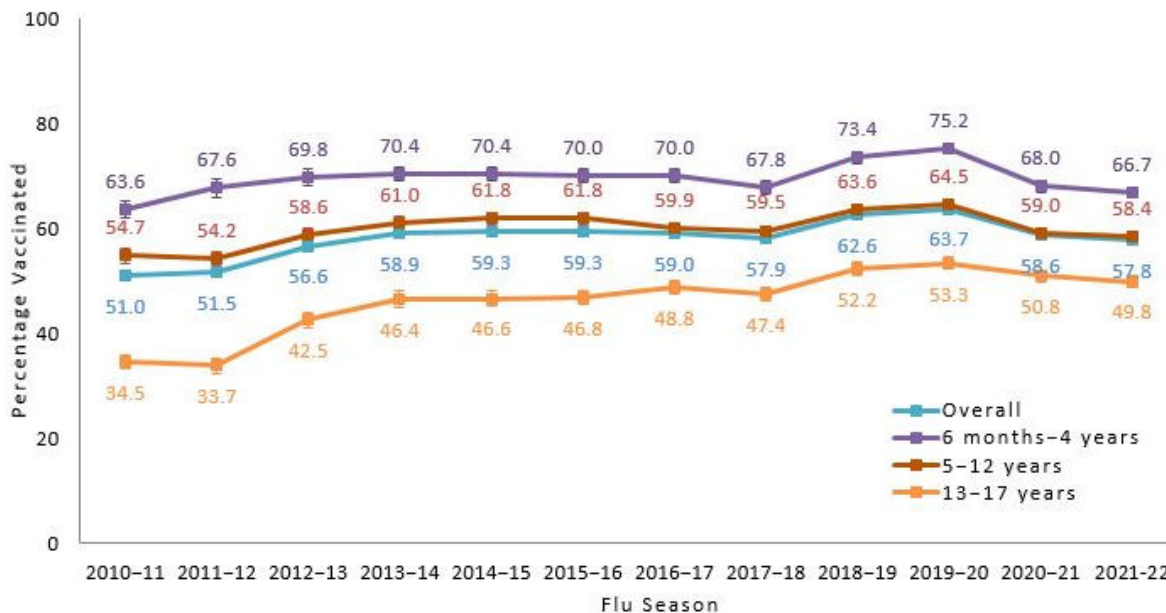
W najnowszym raporcie CDC, dotyczącym poziomu zaszczepienia przeciwko grypie w populacji Stanów Zjednoczonych w sezonie 2021/2022, obserwujemy, że poziom zaszczepienia w populacji ogólnej dorosłych utrzymuje się na zbliżonym poziomie i jest najwyższy w populacji osób starszych (≥65 lat) (Wykres 10) [55].

Wykres 10.
Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji dorosłych Stanów Zjednoczonych w latach 2010-2022 [55]



Dodatkowo w raporcie CDC zidentyfikowano poziom zaszczepienia przeciwko grypie dla populacji pediatrycznej Stanów Zjednoczonych z lat 2010-2022 (Wykres 11) [55].

Wykres 11.
Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji pediatrycznej Stanów Zjednoczonych w latach 2010-2022 [55]



Poziom zaszczepienia w ogólnej populacji pediatrycznej Stanów Zjednoczonych raportowany w tym opracowaniu wahał się od 51,0% do 62,6%, z najwyższą wartością odnotowaną w sezonie 2018/2019. Najwyższy poziom zaszczepienia odnotowano w grupie wiekowej 6 miesięcy – 4 lata, niezależnie od sezonu grypowego [55].

5. Charakterystyka interwencji i potencjalnych komparatorów

5.1. Influvac Tetra, szczepionka przeciw grypie (antygeny powierzchniowe: hemaglutynina i neuraminidaza), inaktywowana

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02 [56].

Postać farmaceutyczna: bezbarwna, klarowna zawiesina do wstrzykiwań w jednodawkowej ampułko-strzykawce [56].

Mechanizm działania: *Influvac Tetra*® indukuje swoiste przeciwciała przeciwko hemaglutyninie, które neutralizują wirusy grypy. Szczepionka daje aktywną odporność na cztery szczepy wirusa grypy: szczep A/(H1N1), szczep A/(H3N2) i dwa rodzaje wirusa grypy szczepu B (z linii Victoria i Yamagata). Odpowiedź immunologiczną osiąga się zazwyczaj w czasie 2-3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne i pokrewne szczepom w szczepionce jest różny, zazwyczaj od 6 do 12 miesięcy od momentu szczepienia [56].

Wskazania do stosowania: szczepionka czterowalentna *Influvac Tetra*® wskazana jest do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesiąca w profilaktyce grypy. Wskazana jest zwłaszcza u osób ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań pogrypowych [56].

Dawkowanie i sposób podawania:

- Dorośli: zalecana dawka produktu leczniczego *Influvac Tetra*® to pojedyncze podanie 0,5 ml zawiesiny, domięśniowo lub głęboko podskórnice [56].
- Dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do 17 lat: 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 [56].
- Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki *Influvac Tetra*® [56].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą czy jakkolwiek ze składników mogących występować w ilościach śladowych (pozostałości jaja kurzego – albumina jaja kurzego, białka kurze; formaldehyd; bromek cetylotrimetyloamoniowy; polisorbata 80 lub gentamycynę). Szczepienie należy przełożyć u pacjentów z gorączką lub ostrą infekcją [56].

Działania niepożądane: szczególne działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA (Tabela 15) [56].

Tabela 15.
Bardzo częste oraz częste działania niepożądane produktu Influvac Tetra [56]

| Populacja | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1,100 do <1/10) |
|--|--|---|
| Dorośli i osoby starsze | <ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy^a • Uczucie zmęczenia • Reakcja miejscowa: ból | <ul style="list-style-type: none"> • Potliwość • Ból mięśni, ból stawów • Złe samopoczucie, dreszcze • Reakcje miejscowe: zaczerwienienie, obrzęk, siniak, stwardnienie |
| Dzieci i młodzież (≥6 mies. - 17 lat) | <ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy^b • Senność^c • Potliwość^d • Utrata apetytu^c • Mdłości^b • Ból brzucha^b • Biegunka^e • Wymioty^e • Drażliwość/rozdrażnienie^c • Ból mięśni^b • Uczucie zmęczenia^b • Gorączka^d • Złe samopoczucie^b • Reakcje miejscowe: ból, | <ul style="list-style-type: none"> • Ból stawów^b • Dreszcze^b • Reakcja miejscowa: siniak |

a) ponieważ działania te zostały zgłoszone dobrowolnie przez populację o nieokreślonej wielkości, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego z przyjętą szczepionką; b) zgłoszone u dzieci w wieku od 6 do 17 lat; c) zgłoszone u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat; d) zgłoszone u dzieci w wieku od 3 do 17 lat; e) zgłoszone u dzieci w wieku od 3 do 5 lat; f) zgłoszone u dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Szczepionki *Influvac Tetra*® nie należy w żadnych okolicznościach podawać donaczyniowo [56].
- Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania szczepionki osobom z trombocytopenią czy zaburzeniami krzepnięcia, gdyż istnieje ryzyko krwawień po podaniu domięśniowym [56].
- Podczas dokonywania wstrzyknięć zawsze zapewniony powinien być nadzór i odpowiednia pomoc w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki [56].
- Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku podawania równocześnie z innymi szczepionkami, szczepienia należy dokonywać w różne kończyny i mieć na uwadze, że działania niepożądane mogą się w takim wypadku nasilać [56].
- Reakcje lękowe, omdlenia czy hiperwentylacja mogą pojawić się przed lub podczas szczepienia (reakcja psychogenna na wkłucie igły). Omdleniu mogą też towarzyszyć objawy neurologiczne takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje, toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas

odzyskiwania przytomności. Ważne, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia [56].

- Szczepionka *Influvac Tetra*® nie jest skuteczna w zapewnieniu ochrony przed wszystkimi istniejącymi szczepami wirusa grypy, lecz jedynie tymi, z których została przygotowana [56].
- Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, *Influvac Tetra*® może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób [56].
- Wśród pacjentów z wrodzoną czy nabytą immunosupresją odpowiedź immunologiczna może być osłabiona i niewystarczająca [56].
- Po szczepieniu przeciw grypie zaobserwowano fałszywie dodatnie wyniki badań serologicznych metodą ELISA wykrywających przeciwciała przeciwko HIV-1, wirusowi zapalenia wątroby typu C, a zwłaszcza HTLV-1. Zakłócenia nie występowały podczas badań przeprowadzanych metodą Western Blot [56].
- Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce oraz mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) w dawce, co oznacza, że jest „wolny od sodu” oraz „wolny od potasu” [56].

Status rejestracyjny: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 września 2017 r.; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.05.2022 [56].

Status refundacyjny w Polsce: Preparat *Influvac Tetra*® finansowany jest ze środków publicznych w profilaktyce grypy u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj. 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) oraz u kobiet w ciąży;

Podmiot odpowiedzialny: Viatris Healthcare Limited [56].

5.2. VaxigripTetra, szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02 [57].

Postać farmaceutyczna: bezbarwna, opalizująca zawiesina do wstrzykiwań w jednodawkowej ampułko-strzykawce [57].

Mechanizm działania: *VaxigripTetra*® zapewnia aktywną odporność na cztery szczepy wirusa grypy: szczep A/(H1N1), szczep A/(H3N2) i dwa rodzaje wirusa grypy szczepu B. Szczepionka powoduje

wytworzenie przeciwciał przeciwko hemaglutyninie, które neutralizują wirusy grypy. Odpowiedź immunologiczną osiąga się zazwyczaj w czasie 2-3 tygodni [57].

Wskazania do stosowania: szczepionka *VaxigripTetra*® wskazana jest do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grupy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce. Wskazana jest w celu czynnego uodpornienia dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia oraz biernego uodpornienia niemowląt od urodzenia do wieku poniżej 6 miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży [57].

Dawkowanie i sposób podawania: 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

- Dorośli: zalecana dawka produktu leczniczego *VaxigripTetra*® to pojedyncze podanie 0,5 ml zawiesiny, domięśniowo lub podskórnie [57].
- Dzieci i młodzież od ukończenia 6 miesiąca 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 [57].
- Niemowlęta poniżej 6 miesięcy życia: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki *VaxigripTetra*® (czynne uodpornienie) nie zostało określone ze względu na brak dostępnych danych. Podanie jednej dawki 0,5 ml kobietom w ciąży może chronić niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej 6 miesięcy (biernie uodpornienie), jednak nie wszystkie z tych niemowląt będą chronione [57].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą czy jakiegokolwiek ze składników mogących występować w ilościach śladowych (pozostałości jaja – albumina jaja kurzego, białka kurze; neomycyna; formaldehyd lub octoxynol-9). Szczepienie należy odroczyć u pacjentów z chorobą przebiegającą z umiarkowaną lub wysoką gorączką lub ostrą chorobą [57].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA (Tabela 16) [57].

Tabela 16.
Bardzo częste oraz częste działania niepożądane produktu VaxigripTetra [57]

| Populacja | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1,100 do <1/10) |
|-------------------------------------|--|--|
| Dorośli i osoby starsze | <ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy • Ból mięśni • Złe samopoczucie^a • Ból w miejscu wstrzyknięcia | <ul style="list-style-type: none"> • Dreszcze, gorączka^b • Rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia • Reakcja miejscowa: ból |
| Dzieci i młodzież (3-17 lat) | <ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy • Ból mięśni • Złe samopoczucie, dreszcze^c | <ul style="list-style-type: none"> • Gorączka • Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia |

| Populacja | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1,100 do <1/10) |
|----------------------|--|--|
| Dzieci (≥6–35 mies.) | <ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy^d • Wymioty^e • Ból mięśni^f • Drażliwość^g • Utrata apetytu^g • Nietypowy płacz^h • Złe samopoczucie^f • Gorączka • Senność^h | <ul style="list-style-type: none"> • Dreszcze^d • Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia |

a) u osób starszych (w wieku ≥ 61 lat) zgłoszone jako częste; b) u osób starszych (w wieku ≥ 61 lat) zgłoszone jako niezbyt częste (≥1/1000 do <1/100); c) często u dzieci w wieku od 9 do 17 lat; d) zgłoszone u dzieci w wieku do 24. miesiący; e) niezbyt często u dzieci w wieku do 24. miesiący; f) rzadko u dzieci w wieku poniżej 24. miesiący; g) rzadko u dzieci w wieku od 24. Miesiący; h) zgłoszone u dzieci w wieku poniżej 24. miesiący

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Szczepionki *VaxigripTetra*® nie należy w żadnych okolicznościach podawać donaczyniowo [57].
- Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania szczepionki osobom z trombocytopenią czy zaburzeniami krzepnięcia, gdyż istnieje ryzyko krwawień po podaniu domięśniowym [57].
- Podczas dokonywania wstrzyknięć zawsze zapewniony powinien być nadzór i odpowiednia pomoc w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki [57].
- Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku podawania równocześnie z innymi szczepionkami, szczepienia należy dokonywać w różne miejsca ciała przy użyciu różnych strzykawk [57].
- Omdlenie (zastąpienie) może pojawić się po lub nawet podczas szczepienia (reakcja psychogenna na wkłucie igły). Ważne, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia [57].
- Szczepionka *VaxigripTetra*® nie jest skuteczna w zapewnieniu ochrony przed wszystkimi istniejącymi szczepami wirusa grypy, lecz jedynie tymi, z których została przygotowana [57].
- Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, *VaxigripTetra*® może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób [57].
- BIERNE UODpornienie: nie wszystkie niemowlęta poniżej 6 miesięcy, urodzone przez kobiety szczepione podczas ciąży, będą chronione [57].
- Wśród pacjentów z wrodzonym czy nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca [57].
- Po szczepieniu przeciw grypie zaobserwowano fałszywie dodatnie wyniki badań serologicznych metodą ELISA wykrywających przeciwciała przeciwko HIV-1, wirusowi zapalenia wątroby typu C, a zwłaszcza HTLV-1. Fałszywie dodatnie wyniki z użyciem metody ELISA można zweryfikować podczas badań przeprowadzanych metodą Western Blot [57].

- Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce oraz mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) w dawce, co oznacza, że jest „wolny od sodu” oraz „wolny od potasu” [57].

Status rejestracyjny: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2016; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.01.2021 [57].

Status refundacyjny w Polsce: Preparat *Vaxigrip Tetra*® finansowany jest ze środków publicznych w następujących wskazaniach:

- Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce;
- Profilaktyka grypy u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych 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);
- Czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce [45]

Podmiot odpowiedzialny: Sanofi Pasteur [57].

5.3. Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw grypie, wirus grypy żywy atenuowany, kod ATC: J07BB03 [58].

Postać farmaceutyczna: bezbarwna do jasnożółtej, przezroczysta lub opalizująca zawiesina (aerozol do nosa), może zawierać małe, białe cząstki [58].

Mechanizm działania: Szczepionka *Fluenz Tetra*® daje aktywną odporność na cztery szczepy wirusa grypy: szczep A/(H1N1), szczep A/(H3N2) i dwa rodzaje wirusa grypy szczepu B (po jednym z każdej linii). Szczepy wirusa grypy w produkcie *Fluenz Tetra*® są przystosowane do warunków niskiej temperatury, wrażliwe na temperaturę i atenuowane, dzięki czemu replikują się w one w nosogardzieli i wywołują zwiększenie odporności [58].

Wskazania do stosowania: szczepionka *Fluenz Tetra*® wskazana jest do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat w profilaktyce grypy [58].

Dawkowanie i sposób podawania: dzieci i młodzież od 24 miesięcy: zalecana dawka produktu leczniczego *Fluenz Tetra*® to 0,2 ml zawiesiny, 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. Immunizację należy przeprowadzić poprzez podanie do nosa [58].

Produktu leczniczego *Fluenz Tetra*® nie należy podawać we wstrzyknięciu [58].

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sacharoza; dipotasu fosforan; potasu diwodorofosforan; żelatyna – wieprzowa, typ A; argininy chlorowodorek; sodu glutaminian jednowodny; woda do wstrzykiwań);
- 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 leczniczy *Fluenz Tetra*® jest przeciwwskazany również u osób z bezobjawowym zakażeniem HIV oraz u osób otrzymujących miejscowo/wziewnie kortykosteroidy lub ogólnoustrojowo kortykosteroidy w małych dawkach oraz 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 [58].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA (Tabela 17) [58].

Tabela 17.
Bardzo częste oraz częste działania niepożądane produktu Fluenz Tetra [58]

| Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|------------------------------------|--|
| Bardzo często (≥1/10) | <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszone łaknienie • Przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa • Złe samopoczucie |
| Często (≥1/100 do <1/10) | <ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy • Ból mięśni • Gorączka |

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

1. Szczepionki *Fluenz Tetra*® nie należy w żadnych okolicznościach podawać we wstrzyknięciu [58].
2. 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*® [58].

3. Nie należy podawać szczepionki dzieciom ani młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem (brak badań klinicznych w tej grupie pacjentów) [58].
4. 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 przez 1-2 tygodnie po szczepieniu [58].
5. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa podania produktu *Fluenz Tetra*® dzieciom z nieskorygowanymi wadami twarzoczaszkowymi [58].
6. Szczepionki *Fluenz Tetra*® nie należy podawać dzieciom i młodzieży leczonych salicylanami, ani nie stosować salicylanów przez 4 tygodnie po szczepieniu, chyba że jest to medycznie wskazane [58].

Status rejestracyjny: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.12.2013; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2018 [58].

Status refundacyjny w Polsce: Preparat *Fluenz Tetra*® finansowany jest ze środków publicznych w następujących wskazaniach:

- Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia;
- Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od ukończonego 60 miesiąca życia do ukończonego 18 roku życia [45].

Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB [58].

6. Definicja problemu decyzyjnego

W wyniku analizy problemu decyzyjnego przygotowano propozycję PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe) (Tabela 18, Tabela 19).

Tabela 18.
Definiowanie problemu decyzyjnego – etap I

| Obszar | Definicja |
|-----------------------|--|
| Populacja | Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca. |
| Interwencja | Influvac Tetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV - <i>quadrivalent influenza vaccine</i>) |
| Komparator | PLC, brak działań Inna dowolna inaktywowana szczepionka |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • Aktywność szczepionki (immunogenność) • Laboratoryjnie potwierdzona grypa (LCI - <i>laboratory-confirmed influenza</i>) • Hospitalizacje z powodu zakażenia wirusem grypy • Śmiertelność • Profil bezpieczeństwa |

Tabela 19.
Definiowanie problemu decyzyjnego – etap II

| Obszar | Definicja |
|-----------------------|---|
| Populacja | Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca. |
| Interwencja | Szczepienia sezonowe przeciw grypie |
| Komparator | PLC, brak działań |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • Laboratoryjnie potwierdzona grypa (LCI - <i>laboratory-confirmed influenza</i>) • Hospitalizacje z powodu zakażenia wirusem grypy • Śmiertelność • Profil bezpieczeństwa |

6.1. Uzasadnienie

Populacja docelowa zgodna jest ze wskazaniami rejestracyjnymi produktu.

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT **komparatorem** dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Na rynku polskim w refundacji aptecznej dostępne są obecnie 3 szczepionki przeciw grypie. Dwie z nich, inaktywowane preparaty czterowalentne, produkowane są pod postacią zawiesiny do wstrzykiwań dla dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia (*Vaxigrip Tetra*® oraz interwencja

w niniejszym raporcie HTA – *Influvac Tetra*®). Natomiast *trzecia* produkowana jest w postaci zawiesiny do podania donosowego dla dzieci i młodzieży od 24. miesiąca do 18. roku życia (*Fluenz Tetra*®) [43]. Biorąc pod uwagę donosowy sposób podawania szczepionki, który jest opcją preferowaną (także w wytycznych praktyki klinicznej), przyjęto że wprowadzenie do refundacji przedmiotowej interwencji w subpopulacji pediatrycznej nie będzie skutkowało zastępowaniem preparatów. Tym samym w grupie tej odstąpiono od porównania interwencji z szczepionkami typu LAIV4. Formalnie komparatorem pozostaje więc preparat *Vaxigrip Tetra*®, należy przy tym pamiętać, że to szczepionka z tej samej grupy (inaktywowane QIV).

Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że osoby z przedmiotowej populacji (szczególnie pomiędzy 18 a 64 r.ż., które nie są obciążone dodatkowymi czynnikami ryzyka) mogą samodzielnie sfinansować sezonowe szczepienie przeciwko grypie (przy faktycznym poziomie wszczepialności w tej grupie wiekowej 5%), za komparator można warunkowo uznać także inne inaktywowane szczepionki przeciwko grypie dostępne w poszczególnych sezonach (typu QIV i TIV – choć od tych ostatnich stopniowo się odchodzi [44]).

Mając na uwadze jeden z najniższych poziomów wszczepialności w Europie za komparator w warunkach polskich należy uznać także brak szczepień (brak profilaktyki) – szczególnie w grupie osób pomiędzy 18 a 64 r.ż., które nie są obciążone dodatkowymi czynnikami ryzyka.

Do oceny skuteczności szczepień ochronnych przeciwko grypie wybrano natomiast **punkty końcowe** o znaczeniu klinicznym – przypadki laboratoryjnie potwierdzonej grypy, hospitalizacje z powodu grypy i śmiertelność. Uzupełniająco, w ramach pierwszego etapu analizy, zdecydowano także o poszukiwaniu danych dotyczących aktywności przedmiotowej szczepionki *Influvac Tetra*® celem wykazania jej skuteczności w odniesieniu do zdolności wywoływania odpowiedzi immunologicznej (zastępczy wskaźnik skuteczności szczepionki).

Ocenie podlegać będzie także bezpieczeństwo szczepień – zdarzenia związane z podaniem szczepionki oraz ciężkie zdarzenia niepożądane.

Metodykę analizy klinicznej, która pozwoliłaby odpowiedzieć na pytanie zawarte w PICO i wg której prowadzono dalsze prace przedstawiono w Aneks A.

7. Wyniki analizy klinicznej

7.1. Etap I – przegląd badań pierwotnych

Przedmiotowa interwencja – *Influvac Tetra*® – należy do grupy inaktywowanych szczepionek czteroalentnych (QIV). W badaniach klinicznych potwierdzono aktywność przedmiotowej szczepionki zarówno w populacji osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych, a także dzieci i młodzieży.

Stężenie przeciwciał oznaczone w teście zahamowania hemaglutynacji (ang. HI, *hemagglutination-inhibition*) po szczepieniu inaktywowaną szczepionką przeciw grypie, co prawda nie jest skorelowane z ochroną przed zachorowaniem na grypę, ale zwyczajowo parametru tego używa się go do pomiaru aktywności szczepionki [56].

7.1.1. Charakterystyka badań

Van de Witte 2018

Porównania aktywności szczepionki *Influvac Tetra*® z zarejestrowaną 30-lat wcześniej szczepionką *Influvac*® (szczepionka inaktywowana TIV) dokonano w pracy Van de Witte 2018 (INFQ3001) - randomizowanym, wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 3., zaprojektowanym w celu oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa przedmiotowej interwencji.

Do badania włączono łącznie 1930 pacjentów, z czego 1538 zostało zrandomizowanych do grupy QIV (antygeny dla szczepów A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, B/Yamagata) zaś 442 osoby otrzymały dawkę TIV (odpowiednio 221 osób z antygenami szczepu B/Yamagata, A/H1N1 i A/H3N2 oraz 221 osób z antygenami szczepu B/Victoria, A/H1N1 i A/H3N2). Szczepionki podawano w jednej dawce domięśniowej 0,5 ml.

Skuteczność (immunogenność) i bezpieczeństwo szczepień oceniano 22 dni po zastosowaniu szczepionek. Dodatkowo SAE oraz wystąpienie nowych chorób przewlekłych oceniano do 183 dni po otrzymaniu szczepienia.

Na podstawie oceny wiarygodności przeprowadzonej za pomocą skali Cochrane (RoB2) ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Van de Witte 2018 uznano za niskie.

Dokładną charakterystykę badania Van de Witte 2018 oraz ocenę jego wiarygodności przedstawiono w aneksie.

Esposito 2022

Badanie Esposito 2022 było randomizowanym, potrójnie zaślepionym badaniem III fazy, w którym dokonano porównania czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie *Influvac Tetra*® (QIV) ze szczepionkami nie będącymi szczepionkami przeciwko grypie (grupa kontrolna) w populacji małych dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy. W ramach badania oceniano immunogenność i bezpieczeństwo.

Do badania włączono łącznie 2007 pacjentów, spośród których 2000 zostało zaszczepionych (QIV, n = 1005; szczepionka kontrolna, n = 995), 1961 (97,7%) ukończyło okres szczepienia pierwotnego, a 334 osoby zostały ponownie zaszczepione w 2. roku.

Włączeni do badania pacjenci zostali zrandomizowani (1:1) do grupy otrzymującej dwie dawki QIV (0,5 ml na dawkę; Influvac Tetra, Abbott) lub szczepionkę kontrolną (0,25-0,5 ml na dawkę). Pacjentów stratyfikowano ze względu na wiek (6-11 miesięcy, 12-18 miesięcy, 19-24 miesiące i 25-35 miesięcy). Obie szczepionki zostały podane domięśniowo w odstępie około 28-33 dni. Uczestnicy badania, którzy zostali ponownie zaszczepieni QIV w 2. roku otrzymali jedną dawkę QIV.

Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano do 33 dnia po podaniu drugiej szczepionki. Ponadto dodatkowe AE oraz wystąpienie nowych chorób przewlekłych oceniano do 6-8 miesięcy.

Na podstawie oceny wiarygodności przeprowadzonej za pomocą skali Cochrane (RoB2) ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Esposito 2022 uznano za niskie.

Dokładną charakterystykę badania Esposito 2022 oraz ocenę jego wiarygodności przedstawiono w aneksie.

Pepin 2021

Badanie Pepin 2021 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy oceniającym immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki IV4-HD w porównaniu z IV4-SD wśród pacjentów w wieku 60 lat i starszych.

Do badania włączono łącznie 1539 uczestników, spośród nich 774 pacjentów włączono do grupy IIV4-HD, natomiast do grupy IIV4-SD włączonych zostało 765 pacjentów.

Uczestnicy byli randomizowani w stosunku 1:1 i stratyfikowani według grupy wiekowej (60-64 i ≥ 65 lat), do otrzymania IIV4-HD (Fluzone zawierająca 60 μg HA dla każdego z czterech szczepów grypy zawartych w szczepionce) lub IIV4-SD (Influvac Tetra zawierająca 15 μg HA na każdy szczep grypy). Immunogenność i bezpieczeństwo oceniane było do 6 miesięcy.

Na podstawie oceny wiarygodności przeprowadzonej za pomocą skali Cochrane (RoB2) ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Pepin 2021 uznano za niskie.

Dokładną charakterystykę badania Pepin 2021 oraz ocenę jego wiarygodności przedstawiono w aneksie.

Vesikari 2020

Badanie Vesikari 2020 to randomizowane, podwójnie zaślepienie trójramienne badanie oceniające immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki QIV (Influvac Tetra) w porównaniu z TIV wśród dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat.

Do badania włączono 1200 pacjentów, którzy byli losowo przydzielani do grup QIV (n= 402), TIV_(Vic) z szczepem B z linii Victoria (n= 404) lub TIV_(Yam) ze szczepem B z linii Yamagata (n= 394). Pacjentów podzielono na grupy wiekowe w stosunku 2:1: małe dzieci (3-8 lat) oraz starsze dzieci i młodzież (9-17 lat). Immunogenność oceniano do 29 dnia lub 57 dnia od podania pierwszej dawki szczepionki. Bezpieczeństwo było oceniane do 6 miesięcy po szczepieniu.

Na podstawie oceny wiarygodności przeprowadzonej za pomocą skali Cochrane (RoB2) ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Vesikari 2020 uznano za niskie.

Dokładną charakterystykę badania Vesikari 2020 oraz ocenę jego wiarygodności przedstawiono w aneksie.

7.1.2. Wyniki badań klinicznych

7.1.2.1. Skuteczność

W badaniu Esposito 2022 przedstawiono dane o przypadkach potwierdzonej laboratoryjnie grypie występującej wśród pacjentów zaszczepionych QIV oraz CV. Wyniki wykazały, że stosowanie szczepionki QIV w porównaniu ze szczepionką kontrolną wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszenia ryzyka zachorowania na grypę, w tym na na grypę A lub grypę B (Tabela 20).

Tabela 20.

Laboratoryjnie* potwierdzona grypa u pacjentów zaszczepionych QIV lub CV w populacji dzieci w wieku 6-35 mies. raportowana w ramach badania Esposito 2022

| Punkt końcowy | QIV (N=1005), n (%) | CV (N=995), n (%) | QIV vs CV | |
|---|------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|
| | | | RR [95% CI] | NNT/RD [95% CI] |
| Niezależnie od szczepu grypy | | | | |
| Laboratoryjnie potwierdzona grypa A | 56 (5,6) | 95 (9,5) | 0,58 [0,42; 0,80] | NNT = 26 [16; 61] |
| Laboratoryjnie potwierdzona grypa B | 15 (1,5) | 37 (3,7) | 0,40 [0,22; 0,73] | NNT = 45 [28; 121] |
| Laboratoryjnie potwierdzona grypa A i B | 0 | 3 (0,3) | 0,14 [0,01; 2,73] | -0,003 [-0,01; 0,001] |
| Razem | 71 (7) | 135 (13,6) | 0,52 [0,40; 0,68] | NNT = 16 [11; 26] |

| Punkt końcowy | QIV (N=1005), n (%) | CV (N=995), n (%) | QIV vs CV | | |
|--|------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | | RR [95% CI] | NNT/RD [95% CI] | |
| W zależności od szczepu grypy A | | | | | |
| Laboratoryjnie potwierdzona grypa A szczep A(H3N2) | 27 (2,7) | 42 (4,2) | 0,64 [0,40; 1,02] | -0,02 [-0,03; 0,001] | |
| Laboratoryjnie potwierdzona grypa A szczep A(H1N1) | 21 (2,1) | 45 (4,5) | 0,46 [0,28; 0,77] | NNT = 42 [26; 116] | |
| Nieokreślony szczep grypy A | 8 (0,08) | 11 (1,1) | 0,72 [0,29; 1,78] | -0,003 [-0,01; 0,01] | |
| Razem | 56 (5,6) | 98 (9,8) | 0,57 [0,41; 0,78] | NNT = 24 [16; 52] | |
| W zależności od dopasowania szczepu grypy | | | | | |
| Szczepy dopasowane | A(H3N2) | 2 (0,2) | 0 | 4,95 [0,24; 102,98] | 0,002 [-0,001; 0,01] |
| | A(H1N1) | 18 (1,8) | 40 (4,0) | 0,45 [0,26; 0,77] | NNT = 45 [28; 132] |
| | B/Victoria | 1 (0,1) | 5 (0,5) | 0,20 [0,02; 1,69] | -0,004 [-0,01; 0,001] |
| | B/Yamagata | 4 (0,4) | 17 (1,7) | 0,23 [0,08; 0,69] | NNT = 77 [46; 241] |
| | Razem | 25 (2,5) | 62 (6,2) | 0,40 [0,25; 0,63] | NNT = 27 [19; 52] |
| Szczepy niedopasowane | A | 0 | 1 (0,1) | 0,33 [0,01; 8,09] | -0,001 [-0,004; 0,002] |
| | A(H3N2) | 22 (2,1) | 36 (3,6) | 0,61 [0,36; 1,02] | -0,01 [-0,03; 0,0004] |
| | A(H1N1) | 0 | 1 (0,01) | 0,33 [0,01; 8,09] | -0,001 [-0,004; 0,002] |
| | B | 0 | 4 (0,04) | 0,11 [0,01; 2,04] | 0,004 [-0,01; 0,0004] |
| | Razem | 22 (2,1) | 42 (4,2) | 0,52 [0,31; 0,86] | NNT = 50 [28; 205] |
| Brak określenia dopasowania/niedopasowania | 22 (2,1) | 30 (3%) | 0,73 [0,42; 1,25] | -0,01 [-0,02; 0,01] | |

*Potwierdzenie za pomocą testu PCR

Immunogenność po podaniu szczepionki oceniano porównując średnie geometryczne mian (ang. *geometric mean titre*, GMT) przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) obecnych w surowicy i swoistych dla danego szczepu.

W ramach badań Van de Witte 2008 i Vesikari 2020 wykazano, iż QIV jest nie gorszy od TIV, ponieważ górna granica każdego z czterech 95% przedziałów ufności dla stosunków średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR, *Geometric Mean Titer Ratio*) swoistych dla danego szczepu nie przekroczyła predefiniowanego marginesu 1,5 (Rysunek 1, Rysunek 3). Wykazano również, iż QIV jest skuteczniejszy od TIV w odniesieniu do immunogenności mierzonej średnią geometryczną mian (GMT) przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) obecnych w surowicy i swoistych dla szczepów B obecnych tylko w składzie szczepionki QIV. Stosunek średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR) swoistych dla danego szczepu B nie przekroczył wartości 1 (Rysunek 2, Rysunek 4).

W badaniu Van de Witte 2008 oraz Vesikari 2020 *Influvac Tetra*® wywołał większą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowemu szczepowi B zawartemu tylko w przedmiotowej szczepionce w porównaniu do TIV – dane szczegółowe dla populacji analizowanych w badaniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21)..

W badaniu Pepin 2021 porównywano dwie 4-walentne szczepionki przeciw grypie z czego jedna podawana była w wysokich dawkach (IIV4-HD, Fluzone), natomiast druga w standardowych dawkach (IIV4-SD, Influvac Tetra). Wyniki badania wskazują, że podanie wysokich dawek w populacji osób starszych 60-64 lat oraz ≥ 65 lat wywołało większą odpowiedź immunologiczną uzyskując wyższe wartości we wszystkich wynikach GMT (Tabela 22).

Szczepionka QIV (Influvac Tetra) oceniana w badaniu Esposito 2022 w populacji dzieci w wieku 6-35 mies. ż. wykazywała większą odpowiedź immunologiczną uzyskując wyższe wyniki w domenach GMT w porównaniu do szczepionki kontrolnej (szczepionki niebędącej przeciw grypie; Tabela 23).

Tabela 21.
Poszczenienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w populacji badaniu Van de Witte oraz Vesikari 2020)

| Antygen szczepu | Grupa | GMT (SD) po szczepieniu (Van de Witte 2018) | | GMT (SD) po szczepieniu (Vesikari 2020) | | |
|-----------------|----------------------|---|------------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------|
| | | Populacja osób dorosłych (18-60 lat) | Populacja osób starszych ≥ 61 | Populacja dzieci unprimed (3-8 lat) | Populacja dzieci primed (3-8 lat) | Populacja dzieci (9-17 lat) |
| A/H3N2 | QIV | 442,4 (3,2) | 348,5 (3,8) | 1423,6 (3,5) | 1026,7 (3,3) | 1072,1 (2,7) |
| | TIV ^a | 473,5 (3,7) | 357,4 (3,7) | 1328,4 (3,4) | 986,1 (3,7) | 1283,3 (3,1) |
| A/H1N1 | QIV | 272,2 (3,7) | 127,2 (4,2) | 640 (2,7) | 399,5 (4,1) | 637,5 (2,6) |
| | TIV ^a | 310,1 (3,9) | 157,7 (4,0) | 666,0 (3,3) | 455,8 (3,7) | 784,5 (2,8) |
| B/Vic | QIV | 214,0 (3,6) | 109,4 (4,7) | 249,4 (4,4) | 291,5 (3,9) | 396,9 (4,3) |
| | TIV _(Vic) | 184,7 (4,5) | 106,6 (4,6) | 295,4 (4,9) | 316,6 (4,0) | 496,0 (4,7) |
| | TIV _(Yam) | 85,1 (5,1) | 48,0 (5,6) | 65,7 (6,8) | 81,8 (6,6) | 206,8 (4,8) |
| B/Yam | QIV | 162,5 (3,8) | 63,7 (4,1) | 268,0 (3,4) | 234,1 (4,1) | 352,6 (3,7) |
| | TIV _(Vic) | 81,7 (4,8) | 27,3 (4,3) | 11,8 (4,4) | 84,3 (5,1) | 56,6 (6,6) |
| | TIV _(Yam) | 128,7 (3,8) | 57,4 (4,2) | 344,0 (3,0) | 177,8 (4,5) | 332,1 (4,9) |

a) analiza łączna dla TIV

Znamiennie gorsza odpowiedź po podaniu TIV **względem QIV** – antygeny szczepu B zawarte tylko w przedmiotowej **szczepionce**

Tabela 22.
Poszczenienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w badaniu Pepin 2021

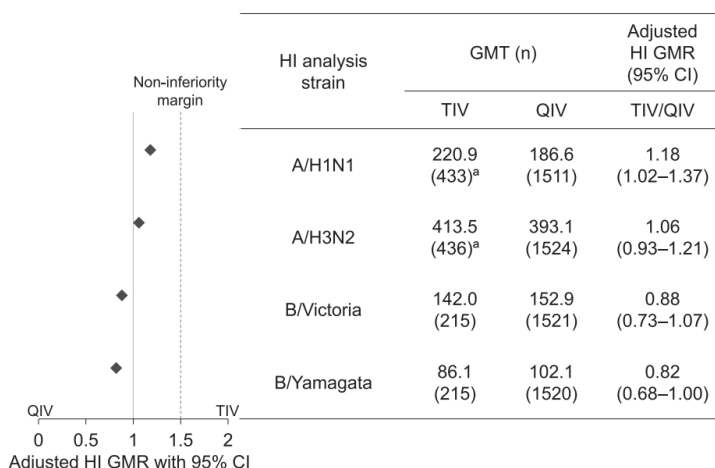
| Antygen szczepu | Grupa | GMT [%95 CI] po szczepieniu (Pepin 2021) | |
|-----------------|---------|--|-------------------------------|
| | | Populacja pacjentów 60-64 lata | Populacja pacjentów ≥ 65 |
| A/H3N2 | IIV4-HD | 303 [262; 350] | 324 [281; 374] |
| | IIV4-SD | 178 [154; 206] | 151 [129; 176] |
| A/H1N1 | IIV4-HD | 471 [416; 533] | 286 [250; 326] |
| | IIV4-SD | 248 [217; 283] | 162 [139; 190] |
| B/Vic | IIV4-HD | 497 [450; 548] | 405 [366; 447] |
| | IIV4-SD | 330 [297; 367] | 262 [236; 291] |
| B/Yam | IIV4-HD | 766 [690; 849] | 536 [485; 592] |
| | IIV4-SD | 433 [391; 480] | 305 [274; 340] |

Tabela 23.
Poszczenienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w badaniu Esposito 2022

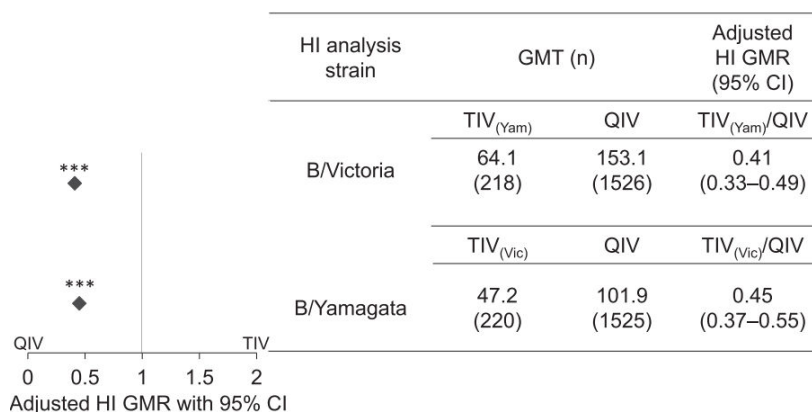
| Antygen szczepu | Grupa | GMT (SD) po szczepieniu (Esposito 2021) |
|-----------------|-------|---|
| A/H3N2 | QIV | 341,4 (6,7) |
| | CV | 12,9 (5,7) |
| A/H1N1 | QIV | 71,1 (4,4) |
| | CV | 12,0 (4,1) |
| B/Vic | QIV | 11,1 (4,0) |
| | CV | 5,3 (1,5) |
| B/Yam | QIV | 10,8 (3,1) |
| | CV | 5,6 (1,7) |

CV – szczepionka kontrolna (ang. *control vaccine*)

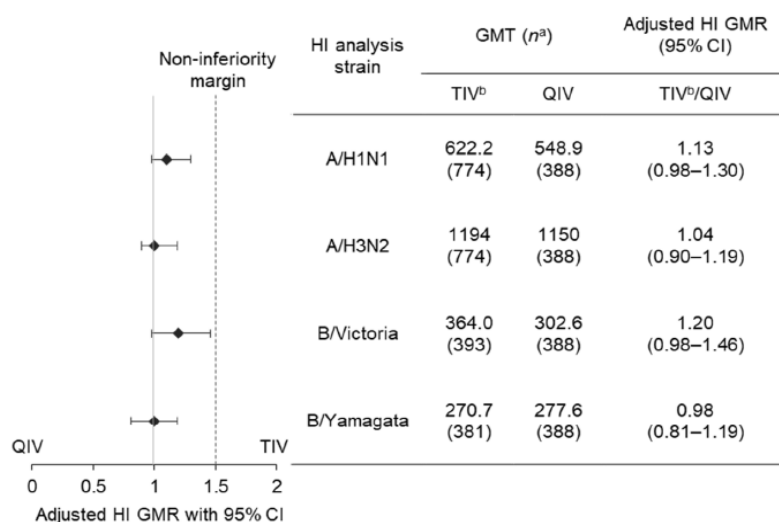
Rysunek 1.
Analiza *non-inferiority* dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat – szczepy nieróżnicujące (szczepionki zawierają te same antygeny); badanie Van de Witte 2018



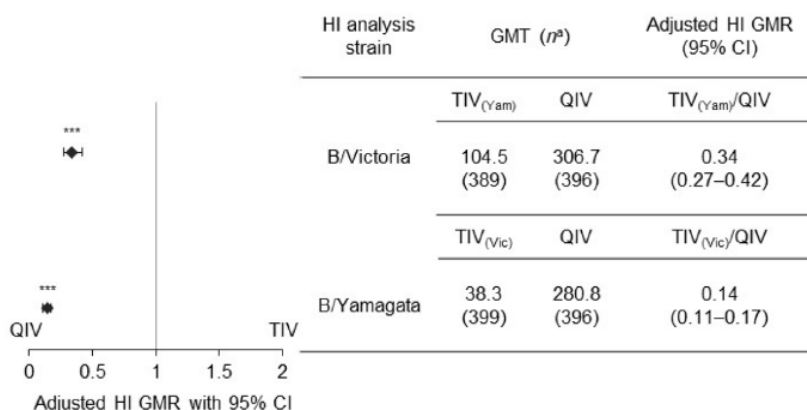
Rysunek 2.
Analiza *superiority* dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat – szczepy dodatkowe (różnicujące) zawarte tylko w QIV; badanie Van de Witte 2018



Rysunek 3.
Analiza non-inferiority dla immunogenności u pacjentów włączonych do badania Vesikari 2020



Rysunek 4.
Analiza superiority dla immunogenności u pacjentów włączonych do badania Vesikari 2020



W badaniach oceniano także odsetek osób, u których stwierdzono seroprotekcję¹, a także odsetek osób, u których stwierdzono serokonwersję² lub istotny wzrost miana i średnią geometryczną (GMFI³) wzrostu miana przeciwciał przeciw hemaglutynie (anty-HA) oznaczanych metodą zahamowania hemaglutynacji (HI).

Zgodnie z wynikami badania Van de Witte 2018 dla wszystkich czterech szczepów wirusa grypy, odsetek osób, u których stwierdzono seroprotekcję po szczepionce QIV mieścił się w zakresie od 91% do 98% oraz 73% do 96%, serokonwersja lub istotny wzrost miana mieściły się w zakresie od 51% do

¹ Utrzymanie miana HI ≥ 40

² Ujemne miano HI przed szczepieniem oraz miano HI po szczepieniu ≥ 40 : znaczący wzrost = dodatnie miano HI przed szczepieniem i co najmniej 4-krotny wzrost miana HI po szczepieniu

³ Średnia geometryczna wzrostu miana (GMFI, *geometric mean fold increase*) to wzrost odpowiedzi przeciwciał (miano inhibicji hemaglutynacji) po szczepieniu w porównaniu z sytuacją przed szczepieniem. Wzrost odpowiedzi przeciwciał jest zgłaszany jako średnia geometryczna wzrostu miana przeciwciał 21 dni po szczepieniu w porównaniu z mianem przed szczepieniem

70% oraz 39% do 54%, a średnie geometryczne wzrostu miana (GMFI) oznaczanego metodą HI zwiększyły się 6,3 – 11,4 oraz 4,2 – 5,5-krotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi, odpowiednio dla populacji 18-60 lat oraz ≥ 61 lat.

W badaniu Esposito 2022 serokonwersja dla wszystkich czterech szczepów mieściła się w zakresie między 26% a 93%, w badaniu Vesikari 2020 między 60% a 81% a średnie geometryczne wzrostu miana (GMFI) HI zwiększyły się odpowiednio 2,2 – 27,4 oraz 6,6 – 16,7-krotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W badaniu Pepin 2021 wyniki serokonwersji dla wszystkich czterech szczepów występowały w przedziałach między 41% do 77% oraz 37% do 79% natomiast GMFI wzrosły 4,7 – 14,2 i 3,1 – 11,2-krotnie w odniesieniu do danych początkowych, odpowiednio w populacji dorosłych 60-64 lat oraz ≥ 65 lat. W badaniach Esposito 2022, Pepin 2021 oraz Vesikari 2020 nie oceniano seroprotekcji.

Wyniki dotyczące immunogenności szczepionki QIV prezentowane w zidentyfikowanych badań przedstawiono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Immunogenność QIV

| Badanie | Populacja | Punkt końcowy | A/H3N2 | A/H1N1 | B/Vic | B/Yam |
|-------------------|----------------------------|-----------------------|--------|--------|-------|-------|
| Van de Witte 2018 | Dorośli 18-60 lat | Seroprotekcja [% pts] | 97,8 | 94,6 | 92,8 | 91,6 |
| | | Serokonwersja [% pts] | 51,3 | 59,4 | 70,2 | 59,2 |
| | | GMFI | 6,3 | 7,3 | 11,4 | 6,8 |
| | Dorośli ≥ 61 | Seroprotekcja [% pts] | 95,7 | 85,3 | 80,8 | 73,3 |
| | | Serokonwersja [% pts] | 39,3 | 50,3 | 53,6 | 49,9 |
| | | GMFI | 4,2 | 5,2 | 5,5 | 4,2 |
| Esposito 2022 | Dzieci 6-35 mies. | Seroprotekcja [% pts] | bd | bd | bd | bd |
| | | Serokonwersja [% pts] | 92,5 | 74,4 | 26,5 | 35,5 |
| | | GMFI | 27,4 | 7,7 | 2,0 | 2,2 |
| Pepin 2021 | Dorośli 60-64 lat | Seroprotekcja [% pts] | bd | bd | bd | bd |
| | | Serokonwersja [% pts] | 76,7 | 41,4 | 47,7 | 48,5 |
| | | GMFI | 14,2 | 5 | 4,8 | 4,7 |
| | Dorośli ≥ 65 | Seroprotekcja [% pts] | bd | bd | bd | bd |
| | | Serokonwersja [% pts] | 71,8 | 37,0 | 34,7 | 34,7 |
| | | GMFI | 11,2 | 3,8 | 3,25 | 3,1 |
| Vesikari 2020 | Dzieci i młodzież 3-17 lat | Seroprotekcja [% pts] | bd | bd | bd | bd |
| | | Serokonwersja [% pts] | 80,6 | 60,1 | 76,5 | 79,3 |
| | | GMFI | 16,2 | 6,6 | 11,9 | 16,7 |

7.1.2.2. Bezpieczeństwo

Raportowane w zidentyfikowanych badaniach ogólne dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że w przypadku QIV oraz komparatorów występowały zbliżone odsetki pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (AE; ang. *Adverse Events*). Zbliżone wyniki obserwowano zarówno w fazie immunizacji jak i długoterminowo po szczepieniu. Przy czym, należy zaznaczyć, że AE występujące długoterminowo po wykonaniu szczepienia były bardzo rzadkie. Rzadko raportowano także ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE; ang. *Serious adverse Events*) aczkolwiek wyniki badania de Witte 2018 wykazały, że stosowanie QIV w porównaniu z TIV wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia długoterminowych SAE w populacji osób starszych (RR = 0,13 [0,04; 0,41]; Tabela 25, Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28).

We wszystkich analizowanych badaniach lokalne (stany w miejscu podania) i systemowe (ogólnoustrojowe) raportowane zdarzenia niepożądane miały podobny charakter w porównywanych grupach. Większość zdarzeń charakteryzowała się łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem. Najczęściej występującym zdarzeniem systemowym występujący u 8 do 30% pacjentów był ból głowy (van de Witte 2018, Pepin 2021, Vesikari 2020), a miejscowym ból w miejscu podania szczepionki, który raportowano u 19–59% osób (van de Witte 2018, Esposito 2022). W badaniu de Witte 2018 wykazano, że stosowanie QIV w porównaniu z TIV wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia bólu stawów (RR = 2,51 [1,01; 6,26]), bólu w miejscu podania szczepionki (RR = 1,86 [1,03; 3,34]) oraz rumienia (RR = 7,71 [1,05; 56,41]) w populacji osób starszych (Tabela 29, Rysunek 5, Rysunek 6). W badaniu Esposito 2022 wykazano natomiast, że QIV w porównaniu ze szczepionką kontrolną istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko występowania zdarzeń miejscowych (Tabela 30, Rysunek 7). Z kolei w pracy Vesikari 2020 wykazano, że stosowanie QIV może przyczynić się do znamienne wyższego w porównaniu z TIV ryzyka wystąpienia zdarzeń jelitowo-żołądkowych (RR = 1,52 [1,11; 2,0,9]; Tabela 31, Rysunek 8). Najczęściej występującym rodzajem zdarzenia niepożądanego występującym podczas immunizacji szczepionką QIV i raportowanym w badaniu Esposito 2022 była choroba przypominająca grypę (41%), a najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zapalenie płuc występujące u mniej niż 1% pacjentów (Tabela 32). Ponadto w badaniu Pepin 2021 raportowano zdarzenia niepożądane 3. stopnia, jednak występowały one rzadko tj. maksymalnie u 2% pacjentów (Tabela 33, Rysunek 9, Rysunek 10).

Tabela 25.
Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych w ramach badania van de Witte 2018

| Punkt końcowy | Populacja dorosłych 18-60 lat | | | | Populacja dorosłych ≥61 | | | |
|--|-------------------------------|----------------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | QIV (N=768), n (%) | TIV (N=222) ^a , n (%) | QIV vs TIV | | QIV (N=767), n (%) | TIV (N=219) ^a , n (%) | QIV vs TIV | |
| | | | RR [95% CI] | RD [95%CI] | | | RR [95% CI] | RD/NNT [95%CI] |
| Faza immunizacji do 22 po szczepieniu) | | | | | | | | |
| AE – dowolne (<i>unsolicited</i>) | 37 (4,8) | 8 (3,6) | 1,34 [0,63; 2,83] | 0,01 [-0,02; 0,04] | 29 (3,8) | 6 (2,7) | 1,38 [0,58; 3,28] | 0,01 [-0,02; 0,04] |
| SAE | 2 (0,3) | 0 (0) | 1,45 [0,07; 30,09] | 0,003 [-0,005; 0,01] | 4 (0,5) | 1 (0,5) | 1,14 [0,13; 10,17] | 0,001 [-0,01; 0,01] |
| AE z możliwością związku przyczynowego | 4 (0,5) | 2 (0,9) | 0,58 [0,11; 3,14] | -0,004 [-0,02; 0,01] | 6 (0,8) | 2 (0,9) | 0,86 [0,17; 4,21] | -0,001 [-0,02; 0,01] |
| AE prowadzące do zakończenia badania | 0 (0) | 0 (0) | x | x | 0 (0) | 0 (0) | x | x |
| Zgon | 0 (0) | 0 (0) | x | x | 0 (0) | 0 (0) | x | x |
| Długoterminowa ocena bezpieczeństwa (22-183 dni od szczepienia) | | | | | | | | |
| SAE | 10 (1,3) | 4 (1,8) | 0,72 [0,23; 2,28] | -0,005 [-0,02; 0,01] | 4 (1,8) | 9 (4,1) | 0,13 [0,04; 0,41] | NNT = 28 [16; 110] |
| Nowe choroby przewlekłe (NCI) | 10 (1,3) | 3 (1,4) | 0,96 [0,27; 3,47] | -0,0005 [-0,02; 0,02] | 3 (1,4) | 5 (2,3) | 0,17 [0,04; 0,71] | -0,02 [-0,04; 0,001] |
| SAE/NCI z możliwością związku przyczynowego | 0 (0) | 0 (0) | x | x | 0 (0) | 0 (0) | x | x |
| AE prowadzące do zakończenia badania | 1 (0,1) | 0 (0) | 0,87 [0,04; 21,28] | 0,001 [-0,01; 0,01] | 0 (0) | 0 (0) | x | x |
| Zgon | 1 (0,1) | 0 (0) | 0,87 [0,04; 21,28] | 0,001 [-0,01; 0,01] | 0 (0) | 0 (0) | x | x |

a) analiza łączna dla TIV.

Tabela 26.

Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji podstawowej oraz w trakcie ponownej immunizacji w populacji dzieci (6-35 mies.) w ramach badania Esposito 2022

| Punkt końcowy | QIV (N=1005), n (%) | CV (N=995), n (%) | QIV vs CV | |
|---|---------------------|-------------------|--------------------|--------------------------|
| | | | RR [95%CI] | RD [95% CI] |
| Immunizacja podstawowa | | | | |
| AE | 631 (62,8) | 655 (65,8) | 0,95 [0,89; 1,02] | -0,03 [-0,07; 0,01] |
| Poważne AE | 17 (1,7) | 14 (1,4) | 1,20 [0,60; 2,43] | 0,003 [-0,01; 0,01] |
| AE z możliwością związku przyczynowego | 21 (2,1) | 24 (2,4) | 0,87 [0,49; 1,55] | -0,003 [-0,02; 0,01] |
| SAE | 37 (3,7) | 54 (5,4) | 0,68 [0,45; 1,02] | -0,02 [-0,04; 0,001] |
| AE prowadzące do zakończenia badania | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0,99 [0,06; 15,81] | -0,00001 [-0,003; 0,003] |
| Zgon | 0 (0) | 0 (0) | x | x |
| Ponowna immunizacja^a | | | | |
| AE | 157 (47,0) | | nd | nd |
| Poważne AE | 2 (0,6) | | nd | nd |
| TEAE z możliwością związku przyczynowego | 1 (0,3) | | nd | nd |
| SAE | 1 (0,3) | | nd | nd |
| TEAE prowadzące do zakończenia badania | 0 (0) | | nd | nd |
| Zgon | 0 (0) | | nd | nd |

a) Wyniki wyłącznie szczepienie QIV

Tabela 27.

Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły do 28 dni po immunizacji w populacji osób starszych (≥60 lat) w ramach badania Pepin 2021

| Punkt końcowy | Populacja 60-64 lata | | | | Populacja ≥65 | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|
| | IIV4-SD (N=379), n (%) | IIV4-HD (N=378), n (%) | IIV4-SD vs IIV4-HD | | IIV4-SD (N=382), n (%) | IIV4-HD (N=394), n (%) | IIV4-SD vs IIV4-HD | |
| | | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | | | RR [95% CI] | RD [95% CI] |
| Natychmiastowe, dowolne AE | 1 (0,3) | 1 (0,3) | 1,00 [0,06; 16,60] | 0,00001 [-0,01; 0,01] | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,34 [0,01; 8,41] | -0,003 [-0,01; 0,00] |
| Natychmiastowe, dowolne AR | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,33 [0,01; 8,33] | -0,003 [-0,01; 0,005] | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,34 [0,01; 8,41] | -0,003 [-0,01; 0,00] |
| Dowolne, inne niż ciężkie AE | 100 (26,4) | 95 (25,1) | 1,05 [0,82; 1,34] | 0,01 [-0,05; 0,07] | 68 (17,8) | 91 (23,1) | 0,77 [0,58; 1,02] | -0,05 [-0,11; 0,004] |
| Dowolne, inne niż ciężkie AR | 23 (6,1) | 25 (6,6) | 0,92 [0,53; 1,59] | -0,01 [-0,04; 0,03] | 16 (4,2) | 26 (6,6) | 0,63 [0,35; 1,16] | -0,02 [-0,06; 0,01] |
| Dowolne, inne niż ciężkie AR w miejscu wstrzyknięcia | 8 (2,1) | 9 (2,4) | 0,89 [0,35; 2,27] | -0,003 [-0,02; 0,02] | 2 (0,5) | 8 (2) | 0,26 [0,06; 1,21] | -0,02 [-0,03; 0,001] |
| Dowolne, inne niż ciężkie ogólnoustrojowe AE | 96 (25,3) | 90 (23,8) | 1,06 [0,83; 1,37] | 0,02 [-0,05; 0,08] | 66 (17,3) | 84 (21,3) | 0,81 [0,61; 1,08] | -0,04 [-0,10; 0,02] |
| Dowolne, inne niż ciężkie ogólnoustrojowe AR | 17 (4,5) | 18 (4,8) | 0,94 [0,49; 1,80] | -0,003 [-0,03; 0,03] | 14 (3,7) | 18 (4,6) | 0,80 [0,40; 1,59] | -0,01 [-0,04; 0,02] |
| SAE | 2 (0,5) | 1 (0,3) | 1,99 [0,18; 21,91] | 0,003 [-0,01; 0,01] | 5 (1,3) | 4 (1) | 1,29 [0,35; 4,77] | 0,003 [-0,01; 0,02] |
| AESI | 0 (0) | 0 (0) | x | x | 0 (0) | 0 (0) | x | x |

AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; AR – reakcje niepożądane

Tabela 28.

Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w trakcie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w ramach badania Vesikari 2020

| Punkt końcowy | QIV (N=402), n (%) | TIV (N=798) ^a , n (%) | QIV vs TIV | |
|--|--------------------|----------------------------------|--------------------|------------------------|
| | | | RR [95% CI] | RD [95% CI] |
| Faza immunizacji | | | | |
| Dowolne TEAE | 76 (18,9) | 180 (22,6) | 0,84 [0,66; 1,07] | -0,04 [-0,08; 0,01] |
| TESAE | 2 (0,5) | 4 (0,5) | 0,99 [0,18; 5,40] | -0,00004 [-0,01; 0,01] |
| TEAE z możliwością związku przyczynowego | 3 (0,7) | 12 (1,5) | 0,50 [0,14; 1,75] | -0,01 [-0,02; 0,004] |
| TEAE prowadzące do zakończenia badania | 0 (0) | 0 (0) | x | x |
| Zgon | 0 (0) | 0 (0) | x | x |
| Długoterminowa ocena bezpieczeństwa | | | | |
| TESAE | 2 (0,5) | 4 (0,5) | 0,99 [0,18; 5,40] | -0,00004 [-0,01; 0,01] |
| NCI | 0 (0) | 3 (0,4) | 0,28 [0,01; 5,47] | -0,002 [-0,01; 0,004] |
| AESI | 1 (0,2) | 1 (0,1) | 1,99 [0,12; 31,65] | 0,001 [-0,004; 0,01] |
| TESAE/NCI/AESI z możliwością związku przyczynowego | 0 (0) | 0 (0) | x | x |
| TEAE prowadzące do zakończenia badania | 0 (0) | 0 (0) | x | x |
| Zgon | 0 (0) | 0 (0) | x | x |

AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, NCI – nowe choroby przewlekłe, TESAE – poważne zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem

a) Analiza łączna dla TIV

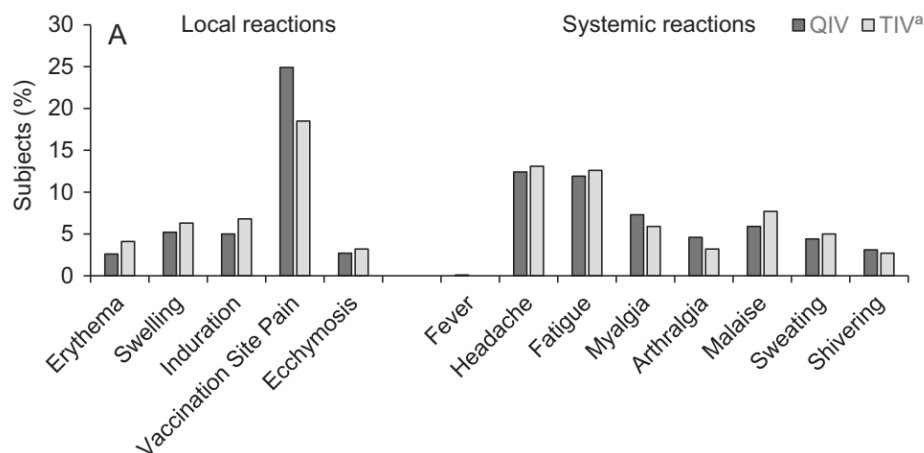
Tabela 29.
Szczegółowe zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe w populacji dorosłych i osób starszych (18-60; ≥61) w badaniu Van de Witte 2018

| Punkt końcowy | Populacja dorosłych 18-60 | | | | Populacja dorosłych ≥61 | | | |
|----------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| | QIV (N=768), n (%) | TIV (N=222), n (%) | QIV vs TIV | | QIV (N=767), n (%) | TIV (N=219), n (%) | QIV vs TIV | |
| | | | RR [95% CI] | RD/NNH (95% CI) | | | RR [95% CI] | RD/NNH (95% CI) |
| Zdarzenia ogólnoustrojowe | | | | | | | | |
| Ból głowy | 95 (12,4) | 29 (13,1) | 0,95 [0,64; 1,40] | -0,01 [-0,06; 0,04] | 61 (7,9)* | 16 (7,2)* | 1,09 [0,64; 1,85] | 0,01 [-0,03; 0,05] |
| Zmęczenie | 99 (12,9) | 28 (12,5) | 1,02 [0,69; 1,51] | 0,003 [-0,05; 0,05] | 77 (10,6) | 15 (6,8) | 1,47 [0,86; 2,50] | 0,03 [-0,01; 0,07] |
| Ból mięśni* | 57 (7,4) | 13 (5,8) | 1,27 [0,71; 2,27] | 0,02 [-0,02; 0,05] | 57 (7,5) | 11 (4,9) | 1,48 [0,79; 2,77] | 0,02 [-0,01; 0,06] |
| Ból stawów* | 37 (4,8) | 8 (3,5) | 1,34 [0,63; 2,83] | 0,01 [-0,02; 0,04] | 44 (5,7) | 5 (2,2) | 2,51 [1,01; 6,26] | NNH = 28 [16; 113] |
| Złe samopoczucie* | 45 (5,9) | 17 (7,5) | 0,77 [0,45; 1,31] | -0,02 [-0,06; 0,02] | 47 (6,1) | 9 (4,3) | 1,49 [0,74; 2,99] | 0,02 [-0,01; 0,05] |
| Pocenie się* | 32 (4,2) | 11 (4,9) | 0,84 [0,43; 1,64] | -0,01 [-0,04; 0,02] | 45 (5,9) | 9 (4,0) | 1,43 [0,71; 2,87] | 0,02 [-0,01; 0,05] |
| Dreszcze* | 24 (3,1) | 6 (2,8) | 1,16 [0,48; 2,79] | 0,004 [-0,02; 0,03] | 35 (4,6) | 6 (2,7) | 1,67 [0,71; 3,91] | 0,02 [-0,01; 0,04] |
| Gorączka* | 1 (<1) | 0 | 0,87 [0,04; 21,28] | 0,001 [-0,01; 0,01] | 7 (1,0) | 2 (1,0) | 1,00 [0,21; 4,78] | -0,00001 [-0,01; 0,01] |
| Zdarzenia miejscowe | | | | | | | | |
| Ból w miejscu podania | 191 (24,9) | 41 (18,5) | 1,35 [0,995; 1,82] | NNH = 15 [8; 221] | 58 (7,6) | 13 (5,8) | 1,86 [1,03; 3,34] | NNH = 28 [15; 160] |
| Rumień* | 21 (2,7) | 9 (3,9) | 0,67 [0,31; 1,45] | -0,01 [-0,04; 0,02] | 27 (3,5) | 1 (<1) | 7,71 [1,05; 56,41] | NNH = 32 [21; 67] |
| Obrzęk* | 39 (5,1) | 14 (6,2) | 0,81 [0,45; 1,46] | -0,01 [-0,05; 0,02] | 37 (4,8) | 7 (3,3) | 1,51 [0,68; 3,34] | 0,02 [-0,01; 0,04] |
| Stwardnienie* | 38 (5) | 15 (6,7) | 0,73 [0,41; 1,31] | -0,02 [-0,05; 0,02] | 29 (3,8) | 5 (2,1) | 1,66 [0,65; 4,23] | 0,01 [-0,01; 0,04] |
| Wybroczyny* | 22 (2,9) | 8 (3,4) | 0,79 [0,36; 1,76] | -0,01 [-0,03; 0,02] | 21 (2,7) | 4 (1,7) | 1,50 [0,52; 4,32] | 0,01 [-0,01; 0,03] |

*Dane procentowe odczytane z wykresu

Rysunek 5.

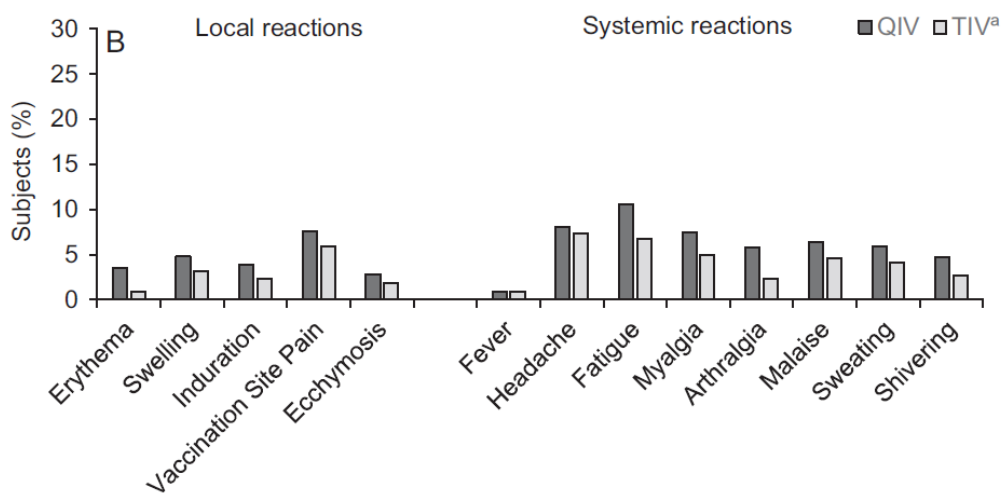
Lokalne i systemowe (ogólnoustrojowe) zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów dorosłych (18-60 lat) z badania de Witte 2018 [59]



a) Analiza łączna dla TIV.

Rysunek 6.

Lokalne i systemowe (ogólnoustrojowe) zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów dorosłych (≥61 lat) z badania de Witte 2018 [59]



a) Analiza łączna dla TIV.

Tabela 30.

Szczegółowe zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe raportowane w populacji dzieci (6-35 mies.) w badaniu Esposito 2022

| Punkt końcowy | QIV (N=1005), n (%) | CV, (N=995), n (%) | QIV vs CV | |
|----------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| | | | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] |
| Zdarzenia ogólnoustrojowe | | | | |
| Gorączka | 194 (19,3) | 186 (18,1) | 1,03 [0,86; 1,24] | 0,01 [-0,03; 0,04] |
| Potliwość | 125 (12,4) | 114 (11,5) | 1,09 [0,86; 1,38] | 0,01 [-0,02; 0,04] |
| Drażliwość / marudność | 304 (30,2) | 334 (33,6) | 0,90 [0,79; 1,02] | -0,03 [-0,07; 0,01] |
| Senność | 176 (15,5) | 172 (17,3) | 0,97 [0,80; 1,17] | -0,01 [-0,04; 0,03] |
| Biegunka / wymioty | 199 (19,8) | 179 (18) | 1,10 [0,92; 1,32] | 0,02 [-0,02; 0,05] |
| Zmniejszenie apetytu | 194 (19,3) | 218 (21,9) | 0,88 [0,74; 1,05] | -0,03 [-0,06; 0,01] |

| Punkt końcowy | QIV (N=1005), n (%) | CV, (N=995), n (%) | QIV vs CV | |
|----------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|
| | | | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] |
| Zdarzenia miejscowe | | | | |
| Rumień | 117 (11,6) | 195 (19,6) | 0,59 [0,48; 0,73] | NNT = 13 [9; 21] |
| Obrzęk | 43 (4,3) | 72 (7,2) | 0,59 [0,41; 0,85] | NNT = 34 [21; 109] |
| Stwardnienie | 44 (4,4) | 103 (10,4) | 0,42 [0,30; 0,60] | NNT = 17 [13; 28] |
| Ból | 227 (22,6) | 269 (27) | 0,84 [0,72; 0,97] | NNT = 23 [13; 150] |
| Wybroczyny | 40 (4) | 48 (4,8) | 0,83 [0,55; 1,24] | -0,01 [-0,03; 0,01] |

CV – szczepionka kontrolna (ang. control vaccine)

Rysunek 7.
Szczegółowe zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe raportowane w populacji dzieci (6-35 mies.) w badaniu Esposito 2022 [60]

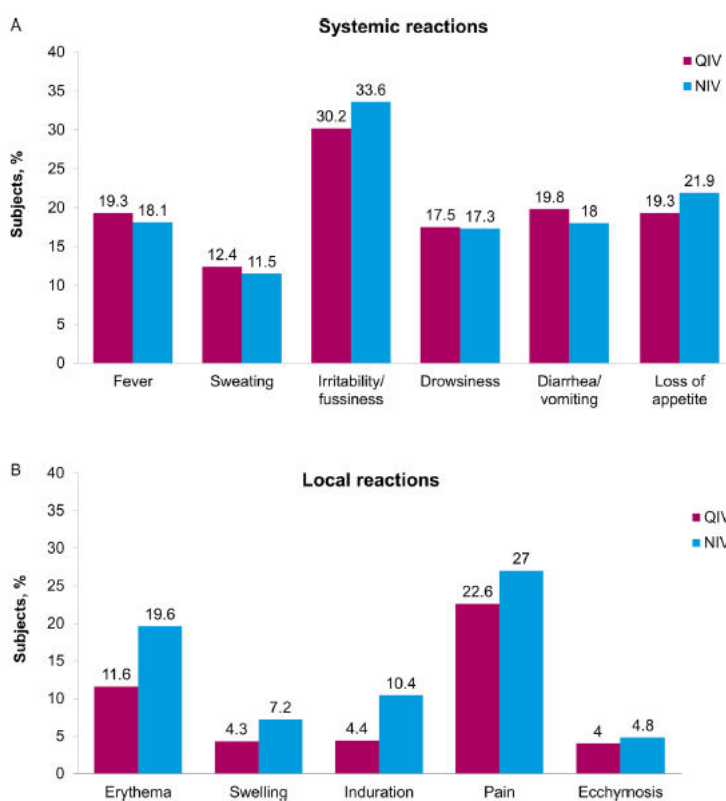


Tabela 31.
Szczegółowe zdarzenia ogólnoustrojowe w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w badaniu Vesikari 2020

| Punkt końcowy | QIV (N=402), n (%) | TIV, (N=798), n (%) | QIV vs TIV | |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|
| | | | RR [95% CI] | RD/NNH (95% CI) |
| Zdarzenia ogólnoustrojowe | | | | |
| Gorączka* | 17 (4,2) | 20 (2,5) | 1,69 [0,89; 3,19] | 0,02 [-0,01; 0,04] |
| Zmęczenie | 95 (23,6) | 176 (22,1) | 1,07 [0,86; 1,33] | 0,02 [-0,03; 0,07] |
| Ból głowy | 96 (24,0) | 167 (20,9) | 1,14 [0,92; 1,42] | 0,03 [-0,02; 0,08] |
| Drażliwość / marudność | 84 (21,0) | 142 (17,8) | 1,00 [0,79; 1,26] | -0,0003 [-0,05; 0,05] |
| Senność* | 64 (15,9) | 98 (12,3) | 1,30 [0,97; 1,73] | 0,04 [-0,01; 0,08] |

| Punkt końcowy | QIV (N=402), n (%) | TIV, (N=798), n (%) | QIV vs TIV | |
|------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------|
| | | | RR [95% CI] | RD/NNH (95% CI) |
| Wymioty/biegunka* | 26 (6,6) | 55 (6,9) | 0,94 [0,60; 1,47] | -0,004 [-0,03; 0,03] |
| Utrata apetytu* | 53 (13,1) | 85 (10,7) | 1,24 [0,90; 1,71] | 0,03 [-0,01; 0,06] |
| Objawy jelitowo-żołądkowe* | 59 (14,6) | 77 (9,6) | 1,52 [1,11; 2,0,9] | NNH = 19 [11; 99] |
| Ból mięśni* | 57 (14,3) | 117 (14,7) | 0,97 [0,72; 1,30] | -0,005 [-0,05; 0,04] |
| Ból stawów* | 23 (5,8) | 37 (4,6) | 1,23 [0,74; 2,05] | 0,01 [-0,02; 0,04] |
| Złe samopoczucie* | 57 (14,2) | 93 (11,7) | 1,22 [0,89; 1,65] | 0,03 [-0,02; 0,07] |
| Pocenie się* | 16 (4,0) | 29 (3,6) | 1,10 [0,60; 1,99] | 0,003 [-0,02; 0,03] |
| Dreszcze* | 18 (4,4) | 25 (3,2) | 1,43 [0,79; 2,59] | 0,01 [-0,01; 0,04] |
| Zdarzenia lokalne | | | | |
| Ból w miejscu podania szczepionki* | 235 (58) | 422 (52,9) | 1,11 [0,99; 1,23] | 0,06 [-0,004; 0,12] |
| Rumień* | 73 (18,2) | 128 (16,0) | 1,13 [0,87; 1,47] | 0,02 [-0,02; 0,07] |
| Obrzęk* | 52 (12,9) | 80 (10) | 1,29 [0,93; 1,79] | 0,03 [-0,01; 0,07] |
| Stwardnienie* | 44 (11) | 73 (9,2) | 1,20 [0,84; 1,71] | 0,02 [-0,02; 0,05] |
| Wybroczyny* | 24 (6,3) | 33 (4,1) | 1,44 [0,87; 2,41] | 0,02 [-0,01; 0,05] |

*Dane procentowe odczytane z wykresu.

Rysunek 8.
Lokalne i systemowe zdarzenia niepożądane raportowane w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w badaniu Vesikari 2020 [61]

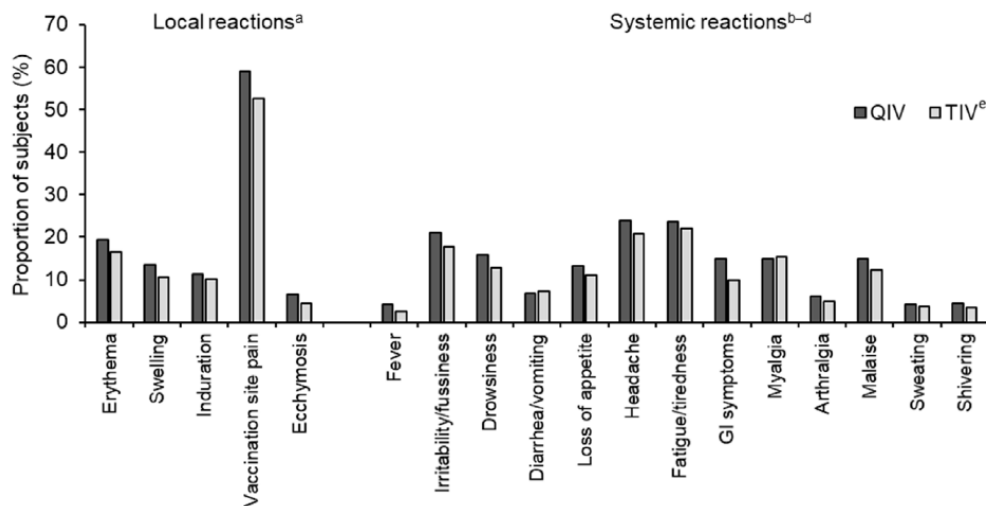


Tabela 32.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące podczas immunizacji raportowane w populacji dzieci (6-35 mies.) w badaniu Esposito 2022

| Punkt końcowy | QIV (N=1005), n (%) | CV, (N=995), n (%) | QIV vs CV | |
|------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| | | | RR [95% CI] | RD [95% CI] |
| AE^a | | | | |
| Choroba przypominająca grypę | 415 (41,3) | 447 (44,9) | 0,92 [0,83; 1,02] | -0,04 [-0,08; 0,01] |

| Punkt końcowy | QIV (N=1005), n (%) | CV, (N=995), n (%) | QIV vs CV | |
|---|---------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|
| | | | RR [95% CI] | RD [95% CI] |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 65 (6,5) | 74 (7,4) | 0,87 [0,63; 1,20] | -0,01 [-0,03; 0,01] |
| Katar | 57 (5,7) | 74 (7,4) | 0,76 [0,55; 1,07] | -0,02 [-0,04; 0,004] |
| Zapalenie oskrzeli | 58 (5,8) | 46 (4,6) | 1,25 [0,86; 1,82] | 0,01 [-0,01; 0,03] |
| Nieżyt żołądka i jelit | 56 (5,6) | 48 (4,8) | 1,16 [0,79; 1,68] | 0,01 [-0,01; 0,03] |
| Zapalenie nosogardzieli | 45 (4,5) | 56 (5,6) | 0,80 [0,54; 1,17] | -0,01 [-0,03; 0,01] |
| SAE^b | | | | |
| Zapalenie płuc | 6 (0,6) | 6 (0,6) | 0,99 [0,32; 3,06] | -0,0001 [-0,01; 0,01] |
| Nieżyt żołądka i jelit | 8 (0,8) | 3 (0,3) | 2,64 [0,70; 9,92] | 0,005 [-0,002; 0,01] |
| Choroba przypominająca grypę | 7 (0,7) | 10 (1,0) | 0,69 [0,26; 1,81] | -0,003 [-0,01; 0,005] |
| AE wymagające opieki medycznej^c | | | | |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 53 (5,3) | 64 (6,4) | 0,82 [0,58; 1,17] | -0,01 [-0,03; 0,01] |
| Zapalenie nosogardzieli | 40 (4,0) | 54 (5,4) | 0,73 [0,49; 1,09] | -0,01 [-0,03; 0,004] |
| Zapalenie oskrzeli | 52 (5,2) | 43 (4,3) | 1,20 [0,81; 1,78] | 0,01 [-0,01; 0,03] |
| Zapalenie ucha środkowego | 31 (3,1) | 42 (4,2) | 0,73 [0,46; 1,15] | -0,01 [-0,03; 0,01] |
| Nieżyt żołądka i jelit | 48 (4,8) | 35 (3,5) | 1,36 [0,89; 2,08] | 0,01 [-0,005; 0,03] |
| AESI | | | | |
| Zapalenie ucha środkowego | 35 (3,5) | 45 (4,5) | 0,77 [0,50; 1,19] | -0,01 [-0,03; 0,01] |
| Ostre zapalenie ucha środkowego | 35 (3,5) | 34 (3,4) | 1,02 [0,64; 1,62] | 0,001 [-0,02; 0,02] |
| Zapalenie płuc | 21 (2,1) | 27 (2,7) | 0,77 [0,44; 1,35] | -0,01 [-0,02; 0,01] |
| Nowe przewlekłe choroby^e | | | | |
| Astma | 1 (0,1) | 3 (0,3) | 0,33 [0,03; 3,17] | -0,002 [-0,01; 0,002] |
| Alergiczny nieżyt nosa | 2 (0,2) | 1 (0,1) | 1,98 [0,18; 21,80] | 0,001 [-0,002; 0,004] |
| Przerost migdałka gardłowego | 2 (0,2) | 0 | 4,95 [0,24; 102,98] | 0,002 [-0,001; 0,01] |

CV – szczepionka kontrolna (ang. control vaccine)

a) Zdarzenia występujące u >5% pacjentów w każdej z grup.

b) Zdarzenia występujące u >0,5% pacjentów w każdej z grup.

c) Zdarzenia występujące u >4% pacjentów w każdej z grup.

d) Zdarzenia występujące u >1% pacjentów w każdej z grup.

e) Zdarzenia występujące u >0,01% pacjentów w każdej z grup.

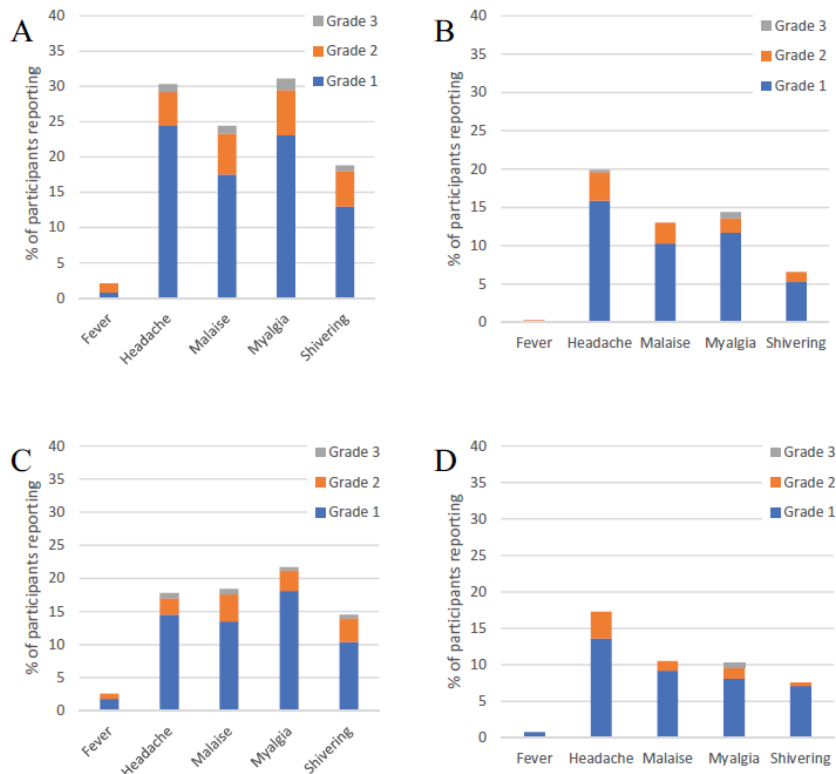
Tabela 33.
Szczegółowe zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe raportowane w badaniu Pepin 2021

| Punkt końcowy | Pacjenci 60-64 lat | | | | Pacjenci ≥65 lat | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | IIV4-SD (N=379), n (%) | IIV4-HD (N=378), n (%) | IIV-SD vs IIV-HD | | IIV4-SD (N=382), n (%) | IIV4-HD (N=394), n (%) | IIV-SD vs IIV-HD | |
| | | | RR [95% CI] | RD/NNH {95% CI} | | | RR [95% CI] | RD/NNH {95% CI} |
| Zdarzenia ogólnoustrojowe 7 dni po immunizacji | | | | | | | | |
| Gorączka* | 1 (0,2) | 7 (1,9) | 0,14 [0,02; 1,15] | -0,02 [-0,03; -0,001] | 3 (0,7)* | 10 (2,5) | 0,31 [0,09; 1,12] | -0,02 [-0,04; 0,0003] |
| Ból głowy | 75 (19,9) | 114 (30,2) | 0,66 [0,51; 0,85] | NNT = 10 [7; 24] | 66 (17,3) | 68 (17,3)* | 1,00 [0,74; 1,36] | 0,0002 [-0,05; 0,05] |
| Ból mięśni | 52 (13,7)* | 117 (31) | 0,44 [0,33; 0,59] | NNT = 6 [5; 9] | 39 (10,1)* | 85 (21,6) | 0,47 [0,33; 0,67] | NNT = 9 [7; 16] |
| Złe samopoczucie* | 45 (12,1) | 91 (24) | 0,57 [0,42; 0,78] | NNT = 9 [6; 15] | 39 (10,3)* | 71 (17,9) | 0,57 [0,39; 0,82] | NNT = 13 [8; 34] |
| Dreszcze* | 24/379 (6,3) | 70 (18,4) | 0,34 [0,22; 0,53] | NNT = 9 [6; 14] | 29 (7,5) | 55 (14,1) | 0,54 [0,35; 0,83] | NNT = 16 [10; 50] |
| Zdarzenia ogólnoustrojowe 7 dni po immunizacji 3. stopnia | | | | | | | | |
| Ból mięśni | 3 (0,8) | 6 (1,6) | 0,50 [0,13; 1,98] | -0,01 [-0,02; 0,01] | 2 (0,5) | 2 (0,4)* | 1,03 [0,15; 7,29] | 0,0002 [-0,01; 0,01] |
| Ból głowy | 4 (1,1)* | 5 (1,4)* | 0,80 [0,22; 2,95] | -0,003 [-0,02; 0,01] | 0 | 3 (0,8) | 0,15 [0,01; 2,84] | -0,01 [-0,02; 0,002] |
| Złe samopoczucie | 0* | 5 (1,2)* | 0,09 [0,01; 1,63] | -0,01 [-0,03; -0,001] | 0 | 3 (0,8) | 0,15 [0,01; 2,84] | -0,01 [-0,02; 0,002] |
| Dreszcze* | 0 | 3 (0,8) | 0,14 [0,01; 2,75] | -0,01 [-0,02; 0,00] | 0 | 2 (0,6)* | 0,21 [0,01; 4,28] | -0,01 [-0,01; 0,004] |
| Zdarzenia miejscowe 7 dni po immunizacji | | | | | | | | |
| Siniaki* | 1 (0,2) | 5 (1,3) | 0,20 [0,02; 1,70] | -0,01 [-0,02; 0,002] | 1 (<1) | 7 (1,7) | 0,15 [0,02; 1,19] | NNT = 67 [35; 882] |
| Rumień | 47 (12,4)* | 76 (20,2) | 0,62 [0,44; 0,86] | NNT = 13 [8; 41] | 39 (10,2)* | 79 (20)* | 0,51 [0,36; 0,73] | NNT = 11 [7; 21] |
| Stwardnienie | 51 (13,4)* | 76 (20) | 0,67 [0,48; 0,93] | NNT = 16 [9; 75] | 21 (5,4)* | 57 (14,4)* | 0,38 [0,24; 0,61] | NNT = 12 [8; 21] |
| Ból | 152 (40)* | 195 (51,7) | 0,78 [0,66; 0,91] | NNT = 9 [6; 23] | 69 (18,3)* | 155 (39,4) | 0,46 [0,36; 0,59] | NNT = 5 [4; 7] |
| Obrzęk* | 47 (12,3)* | 73 (19,4) | 0,64 [0,46; 0,90] | NNT = 15 [9; 58] | 26 (6,8)* | 66 (16,8)* | 0,41 [0,26; 0,63] | NNT = 11 [7; 19] |

| Punkt końcowy | Pacjenci 60-64 lat | | | | Pacjenci ≥65 lat | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|
| | IIV4-SD (N=379), n (%) | IIV4-HD (N=378), n (%) | IIV-SD vs IIV-HD | | IIV4-SD (N=382), n (%) | IIV4-HD (N=394), n (%) | IIV-SD vs IIV-HD | |
| | | | RR [95% CI] | RD/NNH {95% CI} | | | RR [95% CI] | RD/NNH {95% CI} |
| Zdarzenia miejscowe 7 dni po immunizacji 3. stopnia | | | | | | | | |
| Siniaki* | 0 | 1 (0,3) | 0,33 [0,01; 8,14] | -0,003 [-0,01; 0,005] | 1 (0,3) | 0 | 3,09 [0,13; 75,72] | 0,003 [-0,005; 0,01] |
| Rumień | 1 (0,3) | 8 (2,1) | 0,12 [0,02; 0,99] | NNT = 54 [30; 321] | 1 (0,3)* | 5 (1,3) | 0,21 [0,02; 1,76] | -0,01 [-0,02; 0,003] |
| Stwardnienie | 0* | 6 (1,7)* | 0,08 [0,004; 1,36] | -0,02 [-0,03; -0,002] | 1 (0,3) | 1 (0,3)* | 1,03 [0,06; 16,43] | 0,0001 [-0,01; 0,01] |
| Ból | 0* | 6 (1,5)* | 0,08 [0,004; 1,36] | -0,02 [-0,03; -0,002] | 1 (0,3) | 1 (0,3)* | 1,03 [0,06; 16,43] | 0,0001 [-0,01; 0,01] |
| Obrzęk | 0* | 4 (1)* | 0,11 [0,01; 2,05] | -0,01 [-0,02; 0,00] | 1 (0,3) | 1 (0,3)* | 1,03 [0,06; 16,43] | 0,0001 [-0,01; 0,01] |

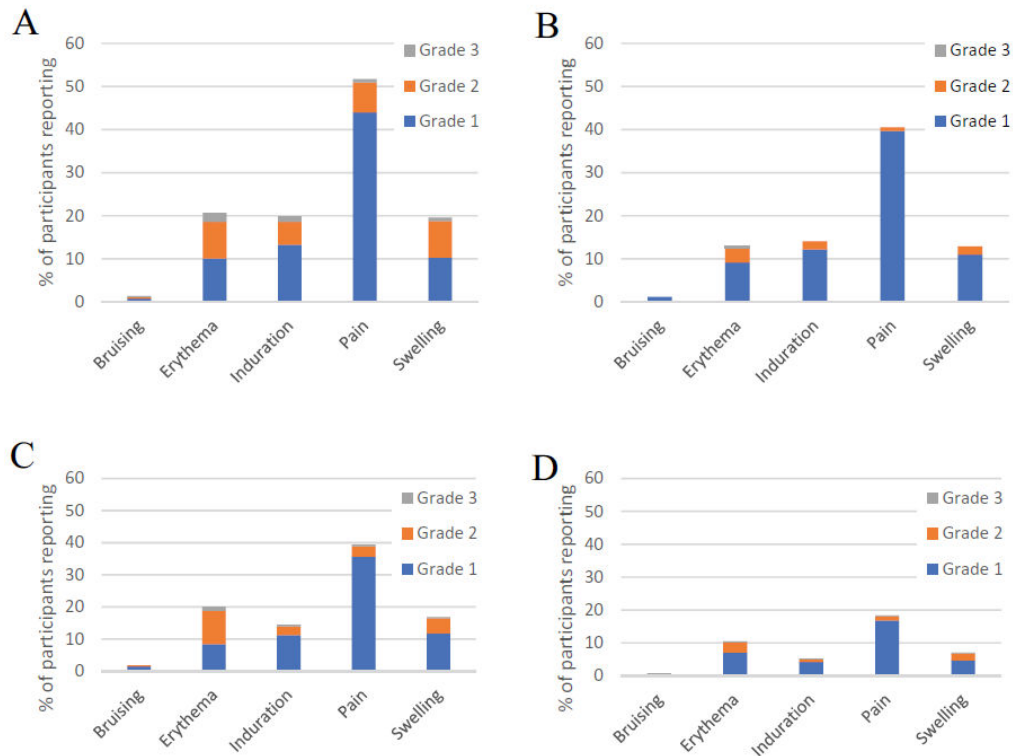
*Dane procentowe odczytane z wykresu

Rysunek 9.
Zdarzenia ogólnoustrojowe raportowane w badaniu Pepin 2021 [62]



A) Populacja w wieku 60-64 lata otrzymująca IIV4-HD; B) Populacja w wieku 60-64 lata otrzymująca IIV4-SD; C) Populacja w ≥65 lat otrzymująca IIV4-HD; D) Populacja w ≥65 lat otrzymująca IIV4-SD

Rysunek 10.
Zdarzenia miejscowe raportowane w badaniu Pepin 2021 [62]



A) Populacja w wieku 60-64 lata otrzymująca IIV4-HD; B) Populacja w wieku 60-64 lata otrzymująca IIV4-SD; C) Populacja w ≥65 lat otrzymująca IIV4-HD; D) Populacja w ≥65 lat otrzymująca IIV4-SD

7.1.2.3. Podsumowanie

Podsumowując, wyniki 4 odnalezionych badań randomizowanych wykazały, że odpowiedź immunologiczna wywołana przez szczepionkę QIV **nie jest gorsza od odpowiedzi wywoływanej przez preparaty TIV** zawierające te same antygeny. Ponadto wykazano, że stosowanie szczepionki QIV prowadzi do uzyskiwania seroprotekcji u wysokiego, sięgającego nawet 98% odsetka pacjentów jak również wysokiego odsetka pacjentów z serokonwersją (wyniki sięgające ponad 90%). Profil bezpieczeństwa szczepionek QIV i TIV był porównywalny.

7.2. Etap II – przegląd parasolowy

Do przeglądu włączono w sumie 4 opracowania wtórne, które w opinii autorów pozwalają w sposób wiarygodny ocenić skuteczność i bezpieczeństwo szczepień ochronnych na grypę w przedmiotowej populacji.

Należy tutaj pamiętać, że brak wpływu na hospitalizację nie musi wcale dziwić – w badaniach uczestniczyły bowiem osoby zdrowe, nieobciążone dodatkowymi chorobami – a w ich przypadku ryzyko wystąpienia hospitalizacji jest wyjściowo stosunkowo niskie.

Opis procesu selekcji badań przedstawiono w aneksie.

Autorzy najnowszego, dużego (ponad 200 RCT) przeglądu systematycznego **Minozzi 2022** [63] przedstawili dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko grypie w populacji osób zdrowych – dzieci i młodzieży, dorosłych oraz osób starszych. Wnioski oparto o badania eksperymentalne. Sam przegląd systematyczny cechował się niską jakością wykonania, jednak włączone badania cechowały się głównie niskim i umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego. W ramach przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w populacji osób zdrowych szczepienie przeciw grypie z użyciem czterowalentnej szczepionki inaktywowanej cechuje się 44% skutecznością kliniczną (VE = *vaccine efficacy*) w odniesieniu do redukcji zachorowań na grypę (przypadki potwierdzone). Analiza profilu bezpieczeństwa szczepień przeciwko grypie sezonowej wskazała, że u pacjentów dorosłych i starszych po zaszczepieniu istnieje ryzyko wystąpienia systemowych działań niepożądanych oraz zdarzeń lokalnych (w miejscu podania).

Do przeglądu systematycznego **Boddington 2021** [64], włączano badania obserwacyjne (typ: *test-negative*) przeprowadzone w populacji osób w wieku poniżej 18 lat. W ramach analiz wykazano, że szczepienie sezonowe przeciwko grypie z zastosowaniem szczepionki czterowalentnej inaktywowanej cechuje się 50% efektywnością rzeczywistą (VE = *vaccine effectiveness*) w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu grypy.

Autorzy obszernego przeglądu systematycznego **Demicheli 2018** [65] przedstawili dowody na skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki przeciwko grypie w populacji osób zdrowych w wieku 16-65 lat przede wszystkim w oparciu o wyniki badań eksperymentalnych. Opracowanie to ma postać

przeгляdu kroczącego (liczne aktualizacje). Cechuje się ono wysoką jakością wykonania, natomiast same włączone badania w opinii autorów przedstawiają niską i umiarkowaną jakość. Autorzy opracowania wskazują, że w populacji osób zdrowych szczepienie przeciw grypie z użyciem szczepionki inaktywowanej cechuje się 59% skutecznością kliniczną (VE = *vaccine efficacy*) w odniesieniu do redukcji zachorowań na grypę (przypadki potwierdzone). Ocena bezpieczeństwa szczepień przeciwko grypie sezonowej wskazała, że u pacjentów po zaszczepieniu istnieje ryzyko wystąpienia lokalnych i systemowych działań niepożądanych. Pojawić się może tkliwość, zaczerwienie miejsca podania, a także rozdrażnienie, zmęczenie czy ból głowy. Większość zdarzeń ma jednak charakter łagodny i przejściowy. Nie wykazano natomiast, aby szczepienie sezonowe przeciw grypie w populacji zdrowych osób dorosłych prowadziło do wystąpienia SAE w tym zainicjowania chorób o podłożu autoimmunologicznym czy neurologicznym.

W ostatnim uwzględnionym przeglądzie, **Rondy 2017** [66], prowadzonym tym razem z uwzględnieniem badań obserwacyjnych (typ: *test-negative*) w ogólnej populacji wykazano, że szczepienie sezonowe przeciwko grypie cechuje się 41% efektywnością rzeczywistą (VE = *vaccine effectiveness*) w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu grypy. Przegląd co prawda cechuje się niską jakością wg skali AMSTAR2, natomiast konstrukcja włączonych do niego badań pozwala sądzić, że opracowanie przedstawia dane o co najmniej umiarkowanej jakości.

Szczegółowy opis i wyniki uwzględnionych w analizie przeglądów systematycznych w populacji ogólnej przedstawiono poniżej, a szczegółową ocenę w skali AMSTAR2 w aneksie.

7.2.1. Minozzi 2022

Tabela 34.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Minozzi 2022

| Minozzi 2022 [63] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|------------------|---------------|------------------|---------------|--------------------------------------|-----|-----|---|---|-----|-----|---|---|-----|-----|-----|---|-----|-----|-----|----------------|-----|-----|----|----------------------------------|-----|----|---|
| Metodyka | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie w populacji zdrowych dorosłych, dzieci i młodzieży oraz osób starszych</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od roku 1991 do 15 grudnia 2020 roku</p> <p>Populacja: osoby zdrowe</p> <p>Interwencja: Szczepienie przeciwko grypie (szczepionki trójwalentne i czterowalentne)</p> <p>Komparatory: brak interwencji lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: potwierdzone laboratoryjnie zachorowania na grypę, hospitalizacja, bezpieczeństwo, zgony</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA) badań RCT</p> <p>Źródła finansowania: Dyrekcja Generalna ds. Opieki Społecznej, region Lombardia (Włochy)</p> <p>Konflikt interesów: dwóch autorów zgłosiło historię współpracy z firmami farmaceutycznymi w roli konsultanta, pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów</p> | <p>Włączone badania: Przeszukano bazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (od 1991 do 15.12.2020) • MEDLINE (od 1991 do 15.12.2020) • Embase (od 1991 do 15.12.2020) • oraz referencje odpowiednich publikacji (np. poprzednio opublikowanych przeglądów systematycznych). <p>W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego zidentyfikowano 13 439 publikacji (po usunięciu duplikatów), z których wykluczono 13 046 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 393 publikacje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 162 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: wykorzystanie punktów końcowych opierających się tylko na wynikach testów serologicznych, brak kontroli w postaci placebo lub standardowego postępowania terapeutycznego, niewłaściwa interwencja. Finalnie wykorzystano 231 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników, zaś 220 badań zostało zawartych w kumulacji ilościowej (metaanalizie sieciowej, NMA).</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Ponad połowę badań włączonych do przeglądu (58%) uznano za obciążone niskim ryzykiem błędów selekcji (generowanie sekwencji losowej), 42% zostało uznanych za obciążone niejasnym ryzykiem błędów zaś pozostałe jedno badanie cechowało się wysokim ryzykiem błędów. W kategorii utajnienia procesu randomizacji: 40% badań miało niskie ryzyko błędów, 3% wysokie oraz 58% niepewne. W przypadku oceny procesu zaślepienia uczestników badania i personelu: 45% badań przypisano do kategorii niskiego ryzyka błędów, 44% do wysokiego ryzyka i 11% do niepewnego. Z kolei w przypadku oceny procesu zaślepienia podczas oceny punktów końcowych: 55% badań przypisano do kategorii niskiego ryzyka błędów, 27% do wysokiego ryzyka i 19% do niejasnego. Większość badań została natomiast oceniona jako badania o niskim ryzyku błędów utraty (97%) i błędów raportowania (93%).</p> <p>Cochrane risk of bias results across studies</p> <table border="1"> <caption>Cochrane risk of bias results across studies</caption> <thead> <tr> <th>Bias Category</th> <th>Low Risk (%)</th> <th>Unclear Risk (%)</th> <th>High Risk (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Selection bias (Sequence generation)</td> <td>~55</td> <td>~45</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Selection bias (Allocation concealment)</td> <td>~40</td> <td>~60</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Performance bias (Blinding of participants and providers)</td> <td>~45</td> <td>~15</td> <td>~40</td> </tr> <tr> <td>Detection bias (Blinding of Outcome assessor)</td> <td>~55</td> <td>~25</td> <td>~20</td> </tr> <tr> <td>Attrition bias</td> <td>~85</td> <td>~10</td> <td>~5</td> </tr> <tr> <td>Selective outcome reporting bias</td> <td>~95</td> <td>~5</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Autorzy spodziewając się znacznej heterogeniczności badań przeprowadzili kumulację danych z użyciem modelu losowego.</p> <p>Podsumowanie autorów publikacji: Szczepionki 4-walentne inaktywowane pozwoliły na zmniejszenie odsetka osób starszych, dorosłych oraz młodzieży i dzieci, u których dojdzie do rozwoju grypy. Wśród populacji dzieci wyższą skutecznością cechują się szczepionki żywe atenuowane w porównaniu z inaktywowanymi, z kolei wśród osób dorosłych i wśród populacji osób starszych możliwe jest stosowanie szczepionek różnego typu.</p> <p>Ocena AMSTAR2: Niska jakość.</p> | Bias Category | Low Risk (%) | Unclear Risk (%) | High Risk (%) | Selection bias (Sequence generation) | ~55 | ~45 | 0 | Selection bias (Allocation concealment) | ~40 | ~60 | 0 | Performance bias (Blinding of participants and providers) | ~45 | ~15 | ~40 | Detection bias (Blinding of Outcome assessor) | ~55 | ~25 | ~20 | Attrition bias | ~85 | ~10 | ~5 | Selective outcome reporting bias | ~95 | ~5 | 0 |
| Bias Category | Low Risk (%) | Unclear Risk (%) | High Risk (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Selection bias (Sequence generation) | ~55 | ~45 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Selection bias (Allocation concealment) | ~40 | ~60 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Performance bias (Blinding of participants and providers) | ~45 | ~15 | ~40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Detection bias (Blinding of Outcome assessor) | ~55 | ~25 | ~20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Attrition bias | ~85 | ~10 | ~5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Selective outcome reporting bias | ~95 | ~5 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Minozzi 2022 [63] | | | | | |
|--|-------------|----------------------|-----------|--------------------------|-----------------------|
| Wyniki [dla szczepionek 4-walentnych inaktywowanych] | | | | | |
| Punkt końcowy | Interwencja | Liczba badań w sieci | N w sieci | RR [95%CrI] | VE [95%CrI] |
| Populacja: dorośli, w tym osoby starsze (≥18 lat) | | | | | |
| Grypa – przypadki potwierdzone | QIV | 40 | 209 095 | 0,56 [0,36; 0,83] | 44% [17%; 64%] |
| Zgony (z dowolnej przyczyny) | QIV | 31 | 174 705 | 0,31 [0,11; 0,75] | 69% [25%; 89%] |
| Zdarzenia systemowe ogółem- złożony PK | QIV | 121 | 220 595 | 1,17 [1,06; 1,29] | - |
| Stany w miejscu podania- złożony PK | QIV | 123 | 223 093 | 2,87 [2,29; 3,61] | - |
| Populacja: dzieci i młodzież (<18 lat) s | | | | | |
| Grypa – przypadki potwierdzone | QIV | 24 | 60 502 | 0,50 [0,21; 1,19] | 50% [-19%; 79%] |
| Zgony (z dowolnej przyczyny) | QIV | 15 | 42 834 | 0,37 [0,04; 1,99] | 63% [-99%; 96%] |
| Zdarzenia systemowe ogółem- złożony PK | QIV | 59 | 77 208 | 0,97 [0,79; 1,18] | - |
| Stany w miejscu podania- złożony PK | QIV | 55 | 64 004 | 1,03 [0,80; 1,31] | - |
| Populacja: osoby starsze (≥61 lat) | | | | | |
| Grypa – przypadki potwierdzone | QIV | 12 | 107 265 | 0,40 [0,11; 1,14] | 60% [-14%; 89%] |
| Zdarzenia systemowe ogółem- złożony PK | QIV | 44 | 107 701 | 1,03 [0,84; 1,26] | - |

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji. Niebieski - wyniki nieistotne statystycznie. Czerwony- na korzyść kontroli.

7.2.2. Boddington 2021

Tabela 35.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Boddington 2021

| Boddington 2021 [64] | | | |
|---|---|--------------|-----------------------|
| Metodyka | | | |
| <p>Cel: ocena skuteczności szczepienia przeciwko grypie w populacji dzieci i młodzieży</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 8 czerwca 2020 roku</p> <p>Populacja: osoby w wieku 17 lat lub mniej (≤ 17 lat)</p> <p>Interwencja: Szczepienie przeciwko grypie – niezależnie od charakteru szczepionki i drogi podania (za wyjątkiem szczepionki monowalentnej)</p> <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy</p> <p>Metodyka: Kumulacja badań typu <i>test-negative design</i> (TND)</p> <p>Źródła finansowania: brak danych</p> <p>Konflikt interesów: Żaden z autorów nie zgłasza konfliktu interesów</p> | <p>Włączone badania: Przeszukano bazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE (8.06.2020) • Embase (8.06.2020) • Global Health (8.06.2020) • Web of Science (8.06.2020) • SCOPUS (8.06.2020) <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 836 publikacji (2 592 po usunięciu duplikatów), z których wykluczono 2 287 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 305 pozycji oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 260 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie była niezgodność w zakresie ocenianych punktów końcowych. Finalnie, wykorzystano 45 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników, zaś 37 badań zostało zawartych w kumulacji ilościowej (metaanalizie).</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Włączone badania cechowały się głównie umiarkowanym (moderate) lub wysokim ryzykiem błędu (severe). Badania nie pozwalają na oszacowanie wpływu szczepień w poprzednich sezonach na uzyskane wyniki.</p> <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Autorzy przeprowadzili kumulację danych z użyciem modelu losowego.</p> <p>Podsumowanie autorów publikacji: Wyniki przeglądu sugerują, że u dzieci i młodzieży szczepienie przeciwko grypie może pozwolić na zmniejszenie o około połowę liczby hospitalizacji związanych z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem wirusem grypy.</p> <p>Ocena AMSTAR2: Przegląd krytycznie niskiej jakości</p> | | |
| Wyniki [dla wszystkich szczepionek, oprócz monowalentnej] | | | |
| Populacja dzieci i młodzieży skuteczność kliniczna | | | |
| Punkt końcowy | Interwencja | Liczba badań | VE [95%CI] |
| Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy ogółem | Ogółem | 34 | 53,3% [47,2%; 58,8%] |
| | QIV | 4 | 50,2% [10,7%; 72,3%] |
| | Szczep dopasowany | 15 | 59,3% [48,3%; 68,0%] |
| | Szczep niedopasowany | 9 | 33,6% [-2,4%; 57,0%] |
| Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep A(H3N2) | Ogółem | 10 | 35,8% [23,4%; 46,3%] |
| | QIV | 3 | 48,0% [-7,9%; 74,9%] |
| Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep B | Ogółem | 19 | 47,6% [38,0%; 55,57%] |
| | QIV | 3 | 48,0% [-7,9%; 74,9%] |

7.2.3. Demichelli 2018

Tabela 36.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Demicheli 2018

| Demicheli 2018 [65] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|---|----|----|----|---|----|----|----|--|----|----|----|--|----|----|----|---------------------|----|----|----|------------------------|----|----|----|--------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|--|----|----|----|-------------------------|----|----|----|---------------------------------|----|----|----|--------------------|----|----|----|
| Metodyka | Omówienie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie w populacji zdrowych dorosłych w wieku od 16 do 65 lat</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 31 grudnia 2016 lub 1 lipca 2017 – kolejna aktualizacja przeglądu kroczącego</p> <p>Populacja: osoby zdrowe w wieku od 16 do 65 lat</p> <p>Interwencja: Szczepienie przeciwko grypie – niezależnie od charakteru szczepionki i drogi podania</p> <p>Komparatory: Brak interwencji lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: zachorowania na grypę i ILI, bezpieczeństwo, hospitalizacja</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT i quasi-RCT, będący aktualizacją wcześniejszych prac (w poprzednich wersjach przeglądu włączano także badania porównawcze dot. efektywności rzeczywistej)</p> <p>Źródła finansowania: Cochrane Review Support Programme</p> <p>Konflikt interesów: jeden z czterech autorów zgłosił historię współpracy z firmami farmaceutycznymi w roli konsultanta, pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów</p> | <p>Włączone badania: Przeszukano bazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 2016, numer 12) • MEDLINE (od 01.1966 do 31.12.2016) • Embase (od 1990 do 31.12.2016) • WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, do 01.07.2017) • ClinicalTrials.gov (do 1.07.2017) <p>W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego zidentyfikowano 14 141 publikacji, z których wykluczono 13 847 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 294 publikacje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 184 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: wykorzystanie punktów końcowych opierających się tylko na wynikach testów serologicznych, brak kontroli w postaci placebo lub standardowego postępowania terapeutycznego, niewłaściwa interwencja tj. ocena skuteczności szczepionki przeciwko świńskiej grypie. Finalnie wykorzystano 137 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników, zaś 120 badań zostało zawartych w kumulacji ilościowej (metaanalizie).</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Jedynie 16% badań włączonych (22/137) uznano za obarczone niskim ryzykiem błędu systematycznego, 17,5% (24/137) zostały uznane za obarczone wysokim ryzykiem błędu zaś pozostałe 66,4 % (91/137) uznano za niejasne. W kategorii utajenia procesu randomizacji: 21 badań (28,4%) miało niskie ryzyko błędu systematycznego, 7 (9,5%) wysokie oraz 46 (62,2%) niepewne. W przypadku oceny procesu zaślepienia: 17 badań (23%) przypisano do kategorii niskiego ryzyka błędu systematycznego, 3 (4,1%) do wysokiego ryzyka i 54 (73%) do niepewnego. Dla niekompletnych danych dla punktów końcowych: 64 (86,5%) badań zakwalifikowano jako niejasne względu na brak wystarczających informacji o utracie pacjentów z badania. W wielu badaniach kliniczno-kontrolnych (15 z 23 (65,2%)) ustalenie ekspozycji na szczepionkę nie było w pełni wiarygodne. Jedynie dla 7 z 23 badań (30,4%) uznano, że ekspozycja na szczepionkę była obarczona niskim ryzykiem błędu.</p> <p>Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.</p> <table border="1"> <caption>Data for Figure 2: Risk of bias graph</caption> <thead> <tr> <th>Risk of Bias Item</th> <th>Low risk of bias (%)</th> <th>Unclear risk of bias (%)</th> <th>High risk of bias (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Random sequence generation (selection bias)</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Allocation concealment (selection bias)</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Blinding (performance bias and detection bias)</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Incomplete outcome data (attrition bias)</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>CC - case selection</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>CC - control selection</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>CC - comparability</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>CC - exposure</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>PCS/RCS - selection exposed cohort</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>PCS/RCS - selection non-exposed cohort</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>PCS/RCS - comparability</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>PCS/RCS - assessment of outcome</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Summary assessment</td> <td>10</td> <td>80</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> | Risk of Bias Item | Low risk of bias (%) | Unclear risk of bias (%) | High risk of bias (%) | Random sequence generation (selection bias) | 10 | 80 | 10 | Allocation concealment (selection bias) | 10 | 80 | 10 | Blinding (performance bias and detection bias) | 10 | 80 | 10 | Incomplete outcome data (attrition bias) | 10 | 80 | 10 | CC - case selection | 10 | 80 | 10 | CC - control selection | 10 | 80 | 10 | CC - comparability | 10 | 80 | 10 | CC - exposure | 10 | 80 | 10 | PCS/RCS - selection exposed cohort | 10 | 80 | 10 | PCS/RCS - selection non-exposed cohort | 10 | 80 | 10 | PCS/RCS - comparability | 10 | 80 | 10 | PCS/RCS - assessment of outcome | 10 | 80 | 10 | Summary assessment | 10 | 80 | 10 |
| Risk of Bias Item | Low risk of bias (%) | Unclear risk of bias (%) | High risk of bias (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Random sequence generation (selection bias) | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Allocation concealment (selection bias) | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blinding (performance bias and detection bias) | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CC - case selection | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CC - control selection | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CC - comparability | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CC - exposure | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCS/RCS - selection exposed cohort | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCS/RCS - selection non-exposed cohort | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCS/RCS - comparability | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCS/RCS - assessment of outcome | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Summary assessment | 10 | 80 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Demicheli 2018 [65] | | | | | | |
|--|----------------------|-------------------------|--------|---------------------|----------------|-------------|
| <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Autorzy spodziewając się znacznej heterogeniczności badań przeprowadzili kumulację danych z użyciem modelu losowego w przypadku kluczowych punktów końcowych walidując to podejście w analizie wrażliwości z zastosowaniem modelu stałego. W analizie wrażliwości wykluczano także badania, w których zidentyfikowano wysokie ryzyko błędu kierunkowego.</p> <p>Podsumowanie autorów publikacji: Inaktywowane szczepionki mogą zmniejszyć odsetek osób dorosłych, u których dojdzie do rozwoju grypy lub infekcji grypopodobnej. Wpływ szczepień inaktywowanych na liczbę dni zwolnienia z pracy lub poważne powikłania po grypie w sezonie grypowym pozostaje niepewny w tej populacji. Szczepionki mogą zwiększać ryzyko szeregu zdarzeń niepożądanych, w tym niewielkiego wzrostu gorączki, jednak są to w większości zdarzenia o charakterze łagodnym. Szczepienie przeciwko grypie nie zwiększa ryzyka SAE.</p> <p>Ocena AMSTAR2: Przegląd wysokiej jakości</p> | | | | | | |
| Wyniki [dla szczepionek inaktywowanych] | | | | | | |
| Punkt końcowy | Interwencja | Liczba badań | N | RR [95%CI] | VE [95%CI] | NNV [95%CI] |
| Populacja: zdrowi dorośli > skuteczność kliniczna | | | | | | |
| Grypa – przypadki potwierdzone | Ogółem (IIV) | 25 | 71 221 | 0,41 [0,36; 0,47] | 59% [53%; 64%] | 71 [bd] |
| | WHO+ | 15 | 46 444 | 0,41 [0,34; 0,49] | 59% [51%; 66%] | 77 [bd] |
| | WHO- | 7 | 15 068 | 0,45 [0,34; 0,59] | 55% [41%; 66%] | bd |
| Populacja: zdrowi dorośli > bezpieczeństwo > stany w miejscu podania | | | | | | |
| Tkliwość | Ogółem (IIV) | 20 | 35 655 | 3,13 [2,44; 4,02] | – | – |
| Zaczerwienienie | Ogółem (IIV) | 9 | 29 499 | 2,59 [1,77; 3,78] | – | – |
| Stwardnienie | Ogółem (IIV) | 3 | 7 786 | 4,28 [1,25; 14,67] | – | – |
| Sztywność ramienia | Ogółem (IIV) | 1 | 50 | 1,62 [0,54; 4,83] | – | – |
| Stany w miejscu podania- złożony PK | Ogółem (IIV) | 11 | 12 307 | 2,44 [1,82; 3,28] | – | – |
| Populacja: zdrowi dorośli > bezpieczeństwo > zdarzenia systemowe | | | | | | |
| Ból mięśni | Ogółem (IIV) | 11 | 35 008 | 1,74 [1,41; 2,14] | – | – |
| Gorączka | Ogółem (IIV) | 13 | 23 850 | 1,55 [1,26; 1,91] | – | – |
| Ból głowy | Ogółem (IIV) | 14 | 35 999 | 1,14 [0,99; 1,30] | – | – |
| Zmęczenie | Ogółem (IIV) | 12 | 35 788 | 1,19 [1,05; 1,36] | – | – |
| Nudności/wymioty | Ogółem (IIV) | 4 | 6 315 | 1,80 [0,65; 5,04] | – | – |
| Złe samopoczucie | Ogółem (IIV) | 3 | 26 111 | 1,51 [1,18; 1,92] | – | – |
| Zdarzenia systemowe ogółem- złożony PK | Ogółem (IIV) | 6 | 2 128 | 1,16 [0,87; 1,53] | – | – |
| Populacja: zdrowi dorośli > bezpieczeństwo >SAE | | | | | | |
| Zespół Guillaina-Barrego | Szczepionka sezonowa | 2 (kohortowe) | bd | 1,29 [0,83; 2,02] | – | – |
| | | 1 (kliniczno-kontrolne) | bd | 1,38* [0,18; 10,43] | – | – |
| Choroba demielinizacyjna (ogółem) | Szczepionka sezonowa | 4 (kliniczno-kontrolne) | 8 009 | 0,96* [0,79; 1,17] | – | – |

| Demicheli 2018 [65] | | | | | | |
|--|----------------------|----------------------------|---------|--|---|---|
| Stwardnienie rozsiane | Szczepionka sezonowa | 2 (kliniczno-kontrolne) | bd | 0,76* [0,54; 1,08] | - | - |
| Zapalenie nerwu wzrokowego | Szczepionka sezonowa | 2 (kliniczno-kontrolne) | bd | 1,03* [0,82; 1,30] | - | - |
| Immunologiczna plamica małopłytkowa | Szczepionka sezonowa | 2 (kliniczno-kontrolne) | bd | <2 msc. 1,87 [0,43; 8,06] <6 msc. 0,90 [0,55; 1,47] <12 msc. 0,70 [0,47; 1,04]* | - | - |
| | | 2 (kliniczno-kontrolne) | 1926 | <2 msc. 1,72 [0,48; 6,15]* | - | - |
| | | 1 (kliniczno-kontrolne) | 1065 | <6 msc. 0,92 [0,59; 1,43]* | - | - |
| | | 1 (kliniczno-kontrolne) | 1066 | <12 msc. 0,72 [0,50; 1,05] | - | - |
| | | 1 (kohortowe) | 223 898 | 0,92 [0,70; 1,20]* | - | - |

* Gwiazdką oznaczono wyniki raportowane w postaci OR. **IIV – szczepionki inaktywowane (ang. Inactivated parenteral influenza vaccine)**
Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. **Zielony** – na korzyść interwencji. **Niebieski** - wyniki nieistotne statystycznie. **Czerwony**- na korzyść kontroli.

WHO+ Skład szczepionki zgodny z rekomendowanym przez WHO i dopasowany do krążących szczepów,

WHO- Skład szczepionki zgodny z rekomendowanym przez WHO – brak informacji o dopasowaniu lub niedopasowanie szczepionki do krążących szczepów.

7.2.4. Rundy 2017

Tabela 37.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Rundy 2017

| Rundy 2017 [66] | | | |
|---|--|--------------|-----------------|
| Metodyka | | | |
| <p>Cel: ocena efektywności rzeczywistej szczepień przeciwko grypie w zapobieganiu hospitalizacji z powodu LCI u osób dorosłych</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 2009 do listopada 2016</p> <p>Populacja: osoby dorosłe >18 r.ż</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie (monowalentne, TIV, QIV)</p> <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: Hospitalizacje z powodu LCI</p> <p>Metodyka: Kumulacja jakościowa badań kliniczno-kontrolnych typu <i>test-negative design</i></p> <p>Źródła finansowania: brak</p> <p>Konflikt interesów: Żaden z autorów nie zgłasza konfliktu interesów</p> | <p>Włączone badania: Przeszukano bazy: • MEDLINE (11.11.2016)</p> <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 411 publikacji, z których wykluczono 3 004 pozycje na podstawie analizy tytułu. Pozostałe 407 abstrakty oceniono i wykluczono 320 z nich, zaś 93 pozycje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 43 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie była niezgodność w zakresie ocenianych punktów końcowych oraz uwzględnienie populacji pediatrycznej. Finalnie, wykorzystano 50 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników, zaś 30 badań zostało zawartych w kumulacji ilościowej (metaanalizie), w tym 27 dla TIV i 3 dla szczepionki monowalentnej.</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Włączone badania cechowały się umiarkowaną heterogenicznością. Badanie nie pozwalają na oszacowanie wpływu szczepień w poprzednich sezonach na uzyskane wyniki.</p> <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Autorzy spodziewając się znacznej heterogeniczności badań spowodowanej zróżnicowanym stopniem dopasowania szczepionki do krążących szczepów w poszczególnych sezonach przeprowadzili kumulację danych z użyciem modelu losowego</p> <p>Podsumowanie autorów publikacji: Wyniki przeglądu sugerują, że u osób dorosłych szczepienie przeciwko grypie może pozwolić na zmniejszenie o połowę liczby hospitalizacji związanych z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem wirusem grypy.</p> <p>Ocena AMSTAR2: Przegląd krytycznie niskiej jakości</p> | | |
| Wyniki [dla szczepionek inaktywowanych i monowalentnej] | | | |
| Populacja: zdrowi dorośli <65 lat > skuteczność kliniczna | | | |
| Punkt końcowy | Interwencja | Liczba badań | VE [95%CI] |
| Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy ogółem | Ogółem | 14 | 51% [44%; 58%] |
| | Ogółem | 7 | 50% [38%; 62%] |
| Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep A(H3N2) | Szczep dopasowany | 2 | 59% [38%; 80%] |
| | Szczep niedopasowany | 5 | 46% [30%; 61%] |
| Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep B | Ogółem | 2 | 45% [8%; 81%] |
| Populacja: zdrowi dorośli ≥65 lat > skuteczność kliniczna | | | |
| Punkt końcowy | Interwencja | Liczba badań | VE [95%CI] |
| Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy ogółem | Ogółem | 21 | 37% [30%; 44%] |
| | Ogółem | 11 | 33% [21%; 45%] |
| Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep A(H3N2) | Szczep dopasowany | 5 | 43% [33%; 53%] |
| | Szczep niedopasowany | 6 | 14% [-3%; 30%] |
| Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep B | Ogółem | 4 | 31% [11%*; 51%] |

| Rondy 2017 [66] | | | |
|--|----------------------|---------------------|-----------------------|
| Populacja: zdrowi dorośli (ogółem) > skuteczność kliniczna | | | |
| Punkt końcowy | Interwencja | Liczba badań | VE [95%CI] |
| Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy ogółem | Ogółem | 24 | 41% [34%; 48%] |
| | Ogółem | 9 | 37% [24%; 50%] |
| Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep A(H3N2) | Szczep dopasowany | 3 | 52% [39%; 66%] |
| | Szczep niedopasowany | 6 | 29% [13%; 44%] |
| Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep B | Ogółem | 5 | 38% [23%; 53%] |

* Wynik podany w tabeli 2. w publikacji Rondy 2017. Wynik na wykresie 5. Nieznacznie się różni: 31% [12%; 51%]

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Influvac Tetra* opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- WHO *Uppsala Monitoring Centre (VigiBase)*.

Na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji.

Dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, obejmują raporty łączone dotyczące wszystkich wprowadzonych do obrotu szczepionek na grypę. Od czasu wprowadzenia szczepionek na rynek, odnotowano łącznie 303 511 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po ich zastosowaniu. Zdecydowaną większość raportowanych działań niepożądanych stanowiły epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Wysoką częstotliwością odznaczały się wśród nich gorączka, ból czy rumień w miejscu podania szczepionki. Znaczącą część raportowanych epizodów stanowiły także zaburzenia ze strony układu nerwowego (głównie ból i zawroty głowy) oraz objawy skórne i tkanki podskórnej (najczęściej wysypka, rumień czy świąd) (Tabela 38) [67]. Globalne zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa terapii przygotowywane są w oparciu o system MedDRA i zabezpieczone przed wielokrotnym raportowaniem tego samego przypadku [67].

W 2022 roku zgłoszono 19250 rekordów dotyczących zastosowania szczepionek na grypę. W 2023 roku (stan na marzec 2023) w bazie pojawiło się 4156 zapisów [67].

Tabela 38.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji raportowanych przez WHO (stan na marzec 2023) [67]

| Zdarzenie niepożądane | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu |
|--|--|
| Data pierwszego zgłoszenia [rok] | 1968 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 6 667 |
| Zaburzenia serca | 6 838 |
| Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne | 308 |

| Zdarzenie niepożądane | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu |
|--|--|
| Zaburzenia słuchu i błędnika | 4 930 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 278 |
| Zaburzenia wzroku/oka | 12 167 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 42 470 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 189 865 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 783 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 8 712 |
| Infekcje i infestacje | 31 290 |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | 32 958 |
| Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych | 27 832 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 6 181 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 61 642 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 510 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 81 189 |
| Ciąża, poród i warunki okołoporodowe | 980 |
| Problemy z produktem | 1 301 |
| Zaburzenia psychiczne | 12 563 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 2 718 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 1 006 |
| Zaburzenia układu oddechowego | 38 255 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 66 446 |
| Okoliczności społeczne | 3 831 |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 3 668 |
| Zaburzenia naczyniowe | 14 043 |

9. Wnioski

Szczepionka czterowalentna *Influvac Tetra*® to produkt leczniczy o udowodnionej aktywności. W randomizowanych badaniach klinicznych o wysokiej jakości metodologicznej, badając stężenie przeciwciał, które pojawiają się w następstwie szczepienia, wykazano że odpowiedź immunologiczna wywołana przez szczepionkę QIV **nie jest gorsza od odpowiedzi wywoływanej przez TIV**, które zawierają te same antygeny. Ponadto **szczepionka QIV wywołała większą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowemu szczepowi B zawartemu tylko w szczepionce QIV** w porównaniu do TIV. Wyników tych nie można jednak bezpośrednio przełożyć na skuteczność kliniczną czy efektywność rzeczywistą szczepionki. Jednakże w badaniu randomizowanym oceniano i wykazano też, że stosowanie szczepionki QIV w porównaniu ze szczepionką kontrolną wiązało się z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zachorowania na grypę**, w tym na grypę A lub grypę B.

Niniejszy przegląd systematyczny innych opracowań wtórnych także potwierdził, że szczepienia są skutecznym, efektywnym i bezpiecznym sposobem ograniczania występowania grypy sezonowej. Co prawda szacowana skuteczność i efektywność szczepionek różni się w zależności od tego, w jakim stopniu szczepionka odpowiada krążącemu szczepowi wirusa, a także w zależności od grupy wiekowej czy kategorii klinicznej zaszczepionego jednak zgromadzone dowody wskazują jednoznacznie, że szczepionki zapobiegają chorobie potwierdzonej laboratoryjnie u 44-59% osób. Pomimo zazwyczaj łagodnego przebiegu choroby ograniczenie liczby przyjęć do szpitali i liczby zgonów jest również bardzo znaczne. Szczepienie przeciw grypie pozwala na redukcję prawdopodobieństwa hospitalizacji o około 40-50% (Tabela 39).

Nie odnaleziono niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie. Po zaszczepieniu wzrasta ryzyko wystąpienia zdarzeń ogólnoustrojowych oraz stanów miejscu podania, takich jak tkliwość i zaczerwienienie w miejscu wkłucia, zmęczenie czy gorączka i złe samopoczucie – jednak stany te mają charakter przemijający i łagodny. Nie stwierdzono, aby szczepienia prowadziły do wystąpienia SAE wśród szczepionych w tym aktywacji chorób autoimmunologicznych (Tabela 40).

Tabela 39.
Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności/efektywności szczepień ochronnych na gripę (VE) względem braku szczepień

| Badanie | Grypa – przypadki potwierdzone | Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy | Zgony (z dowolnej przyczyny) |
|-----------------------------|--------------------------------|--|------------------------------|
| Minozzi 2022 [63] | Dorośli: 44% | - | Dorośli: 69% |
| | Dzieci i młodzież 50% | - | Dzieci i młodzież 63% |
| Boddington 2021 [64] | - | Dzieci i młodzież 50% | - |
| Demicheli 2018 [65] | Dorośli: 59% | - | - |
| Rondy 2017 [66] | - | Dorośli: 41%* | - |

Zielony – na korzyść interwencji. **Niebieski** - wyniki nieistotne statystycznie.

* Pacjenci starsi VE 37%, pacjenci młodszy VE 51%.

Tabela 40.
Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących bezpieczeństwa szczepień ochronnych na gripę względem braku szczepień

| Badanie | Zdarzenia systemowe ogółem- złożony PK | | Stany w miejscu podania- złożony PK | |
|----------------------------|--|-------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | Dorośli | Dzieci i młodzież | Dorośli | Dzieci i młodzież |
| Minozzi 2022 [63] | Dorośli | Dzieci i młodzież | Dorośli | Dzieci i młodzież |
| Demicheli 2018 [65] | Dorośli | | Dorośli | |

Niebieski - wyniki nieistotne statystycznie. **Czerwony**- na korzyść kontroli.

10. Ograniczenia

- Nie przeprowadzono doszukania aktualizującego do odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych – włączano wyłącznie najbardziej aktualne przeglądy systematyczne, które pozawalały na analizę problemu w schemacie PICO.
- W przeglądzie uwzględniono systematyczne opracowania wtórne o zróżnicowanej jakości w ocenie AMSTAR2. Należy pamiętać, że narzędzie do krytycznej oceny przeglądów systematycznych AMSTAR2 pozwala na wyselekcjonowanie publikacji o najwyższej jakości, w związku z tym narzucone kryteria są bardzo wymagające. Już jedno uchybienie w domenie krytycznej skutkuje obniżeniem oceny przeglądu systematycznego do „niska”. W związku z ograniczeniami wydawców czasopism naukowych nie zawsze autorom przeglądów udaje się zawrzeć wszystkie elementy prawidłowego opracowania (najczęściej brakuje protokołu przeglądu czy listy badań wykluczonych) nie musi natomiast to wynikać ze złej woli autorów.
- W przeglądach systematycznych kumulowano dane dla dowolnych rodzajów szczepionek - niemniej tam gdzie było to możliwe autorzy niniejszego przeglądu raportowali dane wyłącznie dla szczepień czterowalentnych inaktywowanych oraz inaktywowanych; pamiętać także należy, że skład szczepionek - niezależnie od procesu ich przygotowania – jest taki sam w danym sezonie epidemicznym.
- W części z odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych dominowały badania prowadzone z użyciem preparatów trójskładnikowych, prawdopodobnie tylko w części analizowani pacjenci przyjmowali preparaty typu QIV, gdyż te dostępne są na rynku dopiero od kilku lat. W związku z powyższym należy spodziewać się, że w rzeczywistej praktyce klinicznej efektywność szczepionki *Influvac Tetra*® może być nawet wyższa niż tutaj oszacowano. Należy pamiętać, że preparaty QIV zapewniają szerszą ochronę względem szczepów B wirusa grypy. Zwiększona aktywność szczepionki *Influvac Tetra*® została potwierdzona w badaniach randomizowanych. Podobne wnioski płyną z opracowania wtórnego z metaanalizą Moa 2016 [68].

11. Dyskusja

Grypa jest silnie zaraźliwą infekcją wirusową dróg oddechowych, która w postaci epidemii występuje cyklicznie najczęściej w miesiącach zimowych. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej najskuteczniejszym sposobem zapobiegania infekcjom jest prowadzenie sezonowych szczepień ochronnych. Mimo tak wyraźnych i spójnych zaleceń pomiędzy różnymi organizacjami poziom wyszczepialności w całej populacji w Polsce jest bardzo niski – jeden z najniższych w Europie.

Na problem grypy należy patrzeć szeroko. Po pierwsze jest to poważna choroba, która w skrajnych przypadkach prowadzi do zgonu zarażonego. Po drugie, duża liczba nawet łagodnych i umiarkowanych przypadków wiąże się rok rocznie ze zwolnieniami lekarskimi sięgającymi sumarycznie wielu dni roboczych, co powoduje spadek produktywności w populacji aktywnych zawodowo. Obydwa te zjawiska mają istotne znaczenie społeczno-ekonomiczne. W sezonie epidemicznym, a szczególnie w czasie szczytu zachorowań, znaczne obciążenie zarówno dla pacjenta, jak i systemu ochrony zdrowia i gospodarki stanowi wzrost liczby konsultacji lekarskich, hospitalizacji, powikłań klinicznych, konieczność zakupu leków i nieobecności w pracy (zarówno pod postacią presentizmu, jak i absenteizmu). Jak pokazują wcześniejsze doświadczenia często dochodzi do przeciążenia służb medycznych. Duża liczba przyjęć do szpitali wraz z niedoborami personelu spowodowanymi zachorowaniami na grypę powodować może paraliż służby zdrowia. W kontekście wciąż panującej epidemii koronawirusa SARS-CoV-2 wydaje się, że ograniczenie zakażeń wirusem grypy może pomóc odciążyć system ochrony zdrowia. Takie też rekomendacje wydała w lipcu 2020 roku Komisja Europejska [69]. KE uważa, że rozpoczęcie na szeroką skalę szczepień przeciwko grypie, zapobiegnie ryzyku obciążenia szpitali jesienią chorymi zarówno na grypę, jak i Covid-19. Do takiej sytuacji doszło w części krajów w szczytowym momencie pandemii koronawirusa w Europie w marcu i kwietniu 2020 roku. Co więcej, eksperci zwracają uwagę, że obie choroby zakaźne mają podobne objawy, a szczepienie przeciw grypie może ułatwić wykrycie COVID-19 [70].

Produkt *Influvac Tetra*® jest czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie o udowodnionej skuteczności klinicznej (immunogenność – zastępczy wskaźnik skuteczności; innych badań dla przedmiotowej interwencji nie odnaleziono). Taka postać oceny, wykorzystywana co prawda w procesie rejestracji produktu przez agencje regulatorowe EMA czy FDA, nie pozwala jednak na skorelowanie prezentowanych wyników z faktyczną ochroną przed zachorowaniem na grypę, a więc z twardymi, interesującymi płatnika punktami końcowymi.

W związku powyższym przeprowadzono uzupełniająco parasolowy przegląd systematyczny mający na celu określenie skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej (w obu przypadkach, w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych) oraz bezpieczeństwa szczepionek

przeciwko grypie w porównaniu do braku szczepienia, co wciąż stanowi obecny standard postępowania.

Pomimo pewnych ograniczeń wykazano, że szczepienia są skutecznym, efektywnym i bezpiecznym sposobem ograniczania występowania grypy sezonowej w przedmiotowej populacji. Co prawda szacowana skuteczność i efektywność szczepionek różni się w zależności od tego, w jakim stopniu szczepionka odpowiada krążącemu szczepowi wirusa, a także w zależności od grupy wiekowej czy kategorii klinicznej zaszczepionego jednak zgromadzone dowody wskazują jednoznacznie, że szczepionki zapobiegają chorobie potwierdzonej laboratoryjnie u 44–59% zdrowych osób. Pomimo zazwyczaj łagodnego przebiegu choroby ograniczenie liczby przyjęć do szpitali i liczby zgonów jest również bardzo znaczne. Szczepienie przeciw grypie pozwala na redukcję prawdopodobieństwa hospitalizacji o 40-50%.

W większości badaniach pierwotnych, które zostały zakwalifikowane do przeanalizowanych opracowań wtórnych pacjenci przyjmowali szczepionki trójwalentne. Skład preparatu *Influvac Tetra*® wzbogacony jest natomiast o dodatkowy antygen wirusa typu B. Minimalizuje to ryzyko niedopasowania składu szczepionki do aktualnie krążących szczepów wirusa i pozwala przypuszczać, że obserwowane efekty po wprowadzeniu przedmiotowej interwencji mogą być jeszcze wyraźniejsze niż tutaj przedstawione.

Należy również zaznaczyć, iż szczepionki przeciwko grypie są bezpieczne. U niektórych pacjentów może dojść do niegroźnej reakcji poszczepiennej. Większość ma łagodny przebieg i ustępuje w ciągu kilku dni. U osób poddanych szczepieniu na grypę (względem placebo) wzrasta ryzyko wystąpienia gorączki czy odczynów w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, zaczerwienienie, przemijający ból). Analiza zgłoszeń do bazy *VigiBase* potwierdza, że są to najczęściej raportowane zdarzenia.

Wyniki niniejszego przeglądu potwierdzają słuszność zaleceń dotyczących sezonowego szczepienia na grypę, szczególnie w dobie zagrożenia pandemicznego wirusem SARS-CoV-2.

Bibliografia

1. Szczeklik A, Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2019. 2019.
2. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10 (pl) - Otwarte Dane. Dostęp: <https://dane.gov.pl/dataset/27,rejestr-systemow-kodowania/resource/10569/table> (11.7.2020).
3. ICD-10 Version:2019. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J09-J18> (11.7.2020).
4. CDC. (2022) Types of Influenza Viruses. Dostęp: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> (16.3.2023).
5. Boktor SW, Hafner JW. Influenza StatPearls Treasure Island (FL) 2020.
6. Wiercińska M. (2022) Grypa - rodzaje, przyczyny, leki i powikłania. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/grypa/grypasezonowa/79643,grypa> (16.3.2023).
7. Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy - Epidemiologia. Raport grypowy sezon 2021/2022. Dostęp: https://opzg.pl/wp-content/uploads/2022/09/Raport-grypowy_sezon-2021-22-1.pdf (17.3.2023).
8. Global Influenza Programme. Dostęp: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines> (16.3.2023).
9. History of the Influenza vaccine. Dostęp: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-influenza-vaccination> (16.3.2023).
10. Brydak L. (2022) Szczepionka przeciw grypie. Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/> (14.3.2023).
11. (2023) Influenza (Seasonal). Dostęp: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (14.3.2023).
12. (2021) Powikłania pogrypowe mogą wystąpić u każdego, niezależnie od wieku i stanu zdrowia. Dostęp: <https://www.termedia.pl/koronawirus/Powiklania-pogrypowe-moga-wystapic-u-kazdego-niezaleznie-od-wieku-i-stanu-zdrowia,44579.html> (17.3.2023).
13. (2023) Zachorowania na grypę w Polsce. Dostęp: <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> (14.3.2023).
14. (2023) Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2023-2024 northern hemisphere influenza season. Dostęp: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season> (14.3.2023).
15. Kuchar E. (2017) Co wiadomo o skuteczności 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie? Dostęp: https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/grypa_ekspert/177740,co-wiadomo-o-skuteczności-4-walentnej-szczepionce-przeciwko-grypie (10.7.2020).
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebilfumin. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebilfumin-epar-product-information_pl.pdf (10.7.2020).
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oseltix. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/41557/characteristic> (13.3.2023).
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Segosana. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/41270/characteristic> (13.3.2023).
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamiflu. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_pl.pdf (10.7.2020).
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamivil. Dostęp: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=36011-c> (10.7.2020).
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Relenza. Dostęp: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=17806-c> (10.7.2020).
22. Ghebrehewet S., Macpherson P., Ho A. (2016) Influenza. BMJ (Online) 355:.
23. (2022) Grypa nie jest lekką chorobą.... Dostęp: <https://www.gov.pl/web/psse-zyrardow/grypa-nie-jest-lekka-choroba> (22.3.2023).
24. Ściubisz M. (2016) Ryzyko związane ze szczepieniami i chorobami, którym szczepienia zapobiegają – cz. 2: grypa. Dostęp: https://www.mp.pl/grypa/artykuly/artykuly_przegladowe/147823,ryzyko-zwiazane-zeszczepieniami-ichorobami-ktorym-szczepienia-zapobiegaja (23.3.2023).
25. (2019) Global Influenza Strategy 2019-2030. WHO Dostęp: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1>.
26. (2020) Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego; Wersja robocza (6b). Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH Dostęp: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_6b.pdf.

27. (2022) Kiedy najlepiej zaszczepić się przeciw grypie? Szczepienia Info, Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/kiedy-najlepiej-zaszczepic-sie-przeciw-grypie/> (14.3.2023).
28. Brydak L. (2022) Szczepionka przeciw grypie. Gdzie i jak często grypa występuje na świecie? Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/?strona=4#ile-zachorowan-na-grype-wystapilo-w-polsce-w-sezonie-grypowym-2021/2022> (14.3.2023).
29. Rajska M. Grypa - Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Krakowie. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/wsse-krakow/grypa2> (16.3.2023).
30. (2020) Zmniejszenie liczby zachorowań na grypę w czasie pandemii COVID-19. Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/zmniejszenie-liczby-zachorowan-na-grype-w-czasie-pandemii-covid-19/> (15.3.2023).
31. Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2020/2021. FluForum 2020 Dostęp: http://opzg.cn-panel.pl/resources/news/Rekomendacje_i_podsumowanie_sezonu.pdf (20.3.2023).
32. (2019) Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy 2019 - wytyczne KLRwP. Kolegium Lekarzy Rodzinnych Dostęp: <https://www.klrwp.pl/strona/616/zapobieganie-rozpoznawanie-i-leczenie-grypy-2019/pl> (20.3.2023).
33. (2022) Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023. GIS Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2022/113/oryginal/akt.pdf (8.3.2023).
34. Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Jackowska T, Kuchar E, Sybilski A. (2019) ReCOMmendations for the treatment of INFLUENZA in children for Primary care physiCIAnS – COMPAS INFLUENZA. *fmpcr* 21(2):189–198.
35. Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Mamcarz A, Sybilski A, Wełnicki M, Duda-Król W, Antczak A. (2020) Recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of INFLUENZA in adults for Primary care physiCIAnS: FLU COMPAS PCP – ADULTS. *fmpcr* 22(1):81–96.
36. Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Chung JR, Broder KR, Talbot HK, Morgan RL, Fry AM. (2022) Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022–23 Influenza Season. *MMWR Recomm. Rep.* 71(1):1–28.
37. (2022) Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2022–2023. ACSt/NACI Dostęp: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2022-2023.html> (20.3.2023).
38. (2022) Influenza: the green book, chapter 19. Dostęp: <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book-chapter-19> (20.3.2023).
39. (2022) Joint Committee on Vaccination and Immunisation Advice on influenza vaccines for 2023/24. JCVI Dostęp: <https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njplimfo0/file/1079253178131> (20.3.2023).
40. Health AGD of. (2022) Influenza (flu). Australian Government Department of Health Dostęp: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/influenza-flu> (20.3.2023).
41. (2022) Vaccines against influenza WHO position paper – May 2022. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 97(19):185–208.
42. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. (2022) Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2022–2023. *Pediatrics* 150(4):e2022059274.
43. Brydak L. (2022) Szczepienia przeciw grypie. Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/?strona=9#jakie-szczepionki-przeciw-grypie-sa-dostepne-w-sezonie-2022/2023> (8.3.2023).
44. (2018) Cena refundowanej w Polsce szczepionki na grypę jest najniższa spośród krajów UE. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/cena-refundowanej-w-polsce-szczepionki-na-grype-jest-najnizsza-sposrod-krajow-ue> (28.7.2020).
45. (2023) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. MZ Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-na-1-marca-2023-r> (8.3.2023).
46. Brydak L. (2022) Szczepionka przeciw grypie - jakie rodzaje szczepionek przeciw grypie są dostępne w Polsce? Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/?strona=5#jakie-rodzaje-szczepionek-przeciw-grypie-sa-dostepne-w-polsce> (13.3.2023).
47. Opinie do Programów Polityki Zdrowotnej wydane przez Prezesa Agencji AOTMiT. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/repozytorium-ppz-2/opinie-o-projektach-programow-zdrowotnych-realizowanych-przez-jst> (22.3.2023).
48. (2019) Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej. AOTMiT Dostęp:

- http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.07.24_raport_zalec_tech_n_art_48aa_profilaktyka_grypy.pdf.
49. Brydak L. (2022) Szczepienia przeciwko grypie - Jaki jest stan zaszczepienia przeciw grypie w Polsce? Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/?strona=7#jaki-jest-stan-zaszczepienia-przeciw-grypie-w-polsce> (22.3.2023).
 50. Mereckiene J. (2018) Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States –Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons. ECDC Dostęp: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-antiviral-use-2018.pdf>.
 51. 44% of elderly people vaccinated against influenza. Dostęp: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20191209-2> (14.7.2020).
 52. Vaccine Scheduler | ECDC. Dostęp: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=15&SelectedCountryIdByDisease=-1> (10.7.2020).
 53. (2019) Estimates of Influenza Vaccination Coverage among Adults—United States, 2017–18 Flu Season | FluVaxView | Seasonal Influenza (Flu) | CDC. Dostęp: <https://www.cdc.gov/flu/fluvoxview/coverage-1718estimates.htm> (14.7.2020).
 54. Canada PHA of. (2020) Seasonal Influenza (Flu) Vaccination Coverage Survey Results, 2019-2020. research, Dostęp: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/2019-2020-seasonal-influenza-flu-vaccine-coverage-survey-results.html> (22.3.2023).
 55. (2022) Flu Vaccination Coverage, United States, 2021–22 Influenza Season. Dostęp: <https://www.cdc.gov/flu/fluvoxview/coverage-2022estimates.htm> (22.3.2023).
 56. Charakterystyka Produktu Leczniczego Influvac Tetra. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37540/characteristic> (8.3.2023).
 57. Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35346/characteristic> (8.3.2023).
 58. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluenz Tetra. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_pl.pdf (8.3.2023).
 59. Witte S van de, Nauta J, Montomoli E, Weckx J. (2018) A Phase III randomised trial of the immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in adult and elderly subjects, assessing both anti-haemagglutinin and virus neutralisation antibody responses. *Vaccine* 36(40):6030–6038.
 60. Esposito S, Nauta J, Lapini G, Montomoli E, Van de Witte S. Efficacy and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children aged 6–35 months: A global, multiseasonal, controlled, randomized Phase III study.
 61. Vesikari T, Nauta J, Lapini G, Montomoli E, Van de Witte S. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in children and adolescents: A phase III randomized study.
 62. Pepin S, Nicolas J-F, Szymański H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, Icardi G, Shrestha A, Tabar C. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial.
 63. Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, Cereda D, Bonovas S, Pariani E, Moja L. (2022) Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 46:101331.
 64. Boddington NL, Pearson I, Whitaker H, Mangtani P, Pebody RG. (2021) Effectiveness of Influenza Vaccination in Preventing Hospitalization Due to Influenza in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 73(9):1722–1732.
 65. Demicheli V., Jefferson T., Al-Ansary L.A., Ferroni E., Rivetti A., Di Pietrantonj C. (2014) Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014(3):.
 66. Rondy M., El Omeiri N., Thompson M.G., Levêque A., Moren A., Sullivan S.G. (2017) Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J. Infect.* 75(5):381–394.
 67. Upsalla Monitoring Centre. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (11.7.2020).
 68. Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. (2016) Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine* 34(35):4092–4102.
 69. (2020) COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS Short-term EU health preparedness for COVID-19 outbreaks. EUROPEAN COMMISSION Dostęp: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/communication_-_short-term_eu_health_preparedness.pdf.

70. Janoś K. (2020) Druga fala koronawirusa. Przed paraliżem służby zdrowia może nas uratować szczepienie na grypę. Dostęp: <https://www.money.pl/gospodarka/druga-fala-koronawirusa-przed-paralizem-sluzby-zdrowia-moze-nas-uratowac-szczepienie-na-grype-6532076514015361a.html> (15.7.2020).
71. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Chapter 10: Umbrella Reviews [w:] Aromataris E, [w:] Munn Z (red.). JBI Manual for Evidence Synthesis 2020.
72. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, Welch V (red.). (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0. Dostęp: www.training.cochrane.org/handbook (29.7.2020).
73. Vesikari T., Østergaard L., Beeslaar J., Absalon J., Eiden J.J., Jansen K.U., Jones T.R., Harris S.L., Maansson R., Munson S., O'Neill R.E., York L.J., Perez J.L. (2019) Persistence and 4-year boosting of the bactericidal response elicited by two- and three-dose schedules of MenB-FHbp: A phase 3 extension study in adolescents. *Vaccine* 37(12):1710–1719.

Spis tabel

| | | |
|-------------------|--|-----------|
| Tabela 1. | Rekomendowany przez WHO skład szczepionek przeciw grypie na sezon 2023/2024 | 17 |
| Tabela 3. | Częstość występowania wybranych powikłań grypy [24]..... | 18 |
| Tabela 4. | Definicja przypadku grypy stosowana na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (NIZP-PZH 2020) [13, 26]..... | 20 |
| Tabela 5. | Struktura wiekowa zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę w Polsce w latach 2018-2023 [13]..... | 22 |
| Tabela 6. | Struktura przyczyn skierowania do szpitala z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2018–2023 [13]..... | 24 |
| Tabela 7. | Struktura wiekowa pacjentów ze zgonem z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2023 [13]..... | 24 |
| Tabela 8. | Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące szczepień na grypę | 25 |
| Tabela 9. | Zalecenia szczepień przeciwko grypie w populacji ogólnej w podziale na poszczególne grupy wiekowe | 26 |
| Tabela 10. | Szczególne wskazania do szczepienia przeciwko grypie (względy medyczne i epidemiologiczne) | 26 |
| Tabela 11. | Przeciwwskazania do stosowania szczepionki przeciwko grypie | 27 |
| Tabela 12. | Rekomendowane rodzaje szczepień | 28 |
| Tabela 13. | Dostępne w Polsce szczepienia przeciw grypie – warunki refundacyjne | 30 |
| Tabela 14. | Dostępne w Polsce szczepienia przeciw grypie – wartość refundacji | 31 |
| Tabela . | Kraje Unii Europejskiej, w których rekomendowane jest wykonywanie szczepień ochronnych przeciwko grypie sezonowej w podanych grupach wiekowych wraz z mechanizmem płatności [52]..... | 34 |
| Tabela 16. | Bardzo częste oraz częste działania niepożądane produktu Influvac Tetra [56] | 39 |
| Tabela 17. | Bardzo częste oraz częste działania niepożądane produktu VaxigripTetra [57]..... | 41 |
| Tabela 18. | Bardzo częste oraz częste działania niepożądane produktu Fluenz Tetra [58]..... | 44 |
| Tabela 19. | Definiowanie problemu decyzyjnego – etap I | 46 |
| Tabela 20. | Definiowanie problemu decyzyjnego – etap II | 46 |
| Tabela 25. | Laboratoryjnie* potwierdzona grypa u pacjentów zaszczepionych QIV lub CV w populacji dzieci w wieku 6-35 mies. raportowana w ramach badania Esposito 2022 | 50 |
| Tabela 21. | Poszczepienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w populacji badaniu Van de Witte oraz Vesikari 2020)..... | 52 |
| Tabela 22. | Poszczepienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w badaniu Pepin 2021 | 52 |
| Tabela 23. | Poszczepienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w badaniu Esposito 2022 | 53 |
| Tabela 24. | Immunogenność QIV..... | 55 |
| Tabela 26. | Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych w ramach badania van de Witte 2018 | 57 |
| Tabela 27. | Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji podstawowej oraz w trakcie ponownej immunizacji w populacji dzieci (6-35 mies.) w ramach badania Esposito 2022 | 58 |
| Tabela 28. | Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły do 28 dni po immunizacji w populacji osób starszych (≥60 lat) w ramach badania Pepin 2021..... | 59 |
| Tabela 29. | Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w trakcie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w ramach badania Vesikari 2020..... | 60 |
| Tabela 30. | Szczegółowe zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe w populacji dorosłych i osób starszych (18-60; ≥61) w badaniu Van de Witte 2018..... | 61 |
| Tabela 31. | Szczegółowe zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe raportowane w populacji dzieci (6-35 mies.) w badaniu Esposito 2022 | 62 |
| Tabela 32. | Szczegółowe zdarzenia ogólnoustrojowe w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w badaniu Vesikari 2020..... | 63 |
| Tabela 33. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące podczas immunizacji raportowane w populacji dzieci (6-35 mies.) w badaniu Esposito 2022 | 64 |
| Tabela 34. | Szczegółowe zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe raportowane w badaniu Pepin 2021 | 66 |

| | | |
|------------|--|-----|
| Tabela 35. | Charakterystyka i wyniki przeglądu Minozzi 2022 | 71 |
| Tabela 36. | Charakterystyka i wyniki przeglądu Boddington 2021 | 73 |
| Tabela 37. | Charakterystyka i wyniki przeglądu Demicheli 2018..... | 74 |
| Tabela 38. | Charakterystyka i wyniki przeglądu Rondy 2017 | 77 |
| Tabela 41. | Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji raportowanych przez WHO (stan na marzec 2023) [67] | 79 |
| Tabela 42. | Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności/efektywności szczepień ochronnych na grypę (VE) względem braku szczepień..... | 82 |
| Tabela 43. | Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących bezpieczeństwa szczepień ochronnych na grypę względem braku szczepień..... | 82 |
| Tabela 44. | Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap I | 94 |
| Tabela 45. | Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap II | 95 |
| Tabela 46. | Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap I | 99 |
| Tabela 47. | Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap I | 99 |
| Tabela 48. | Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap I | 99 |
| Tabela 49. | Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap II | 100 |
| Tabela 50. | Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap II | 100 |
| Tabela 51. | Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap II | 100 |
| Tabela 52. | Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap I | 103 |
| Tabela 53. | Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap II | 111 |
| Tabela 54. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Van de Witte 2018 na podstawie Cochrane Handbook..... | 130 |
| Tabela 55. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Esposito 2022 na podstawie Cochrane Handbook..... | 132 |
| Tabela 56. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Pepin 2021 na podstawie Cochrane Handbook..... | 135 |
| Tabela 57. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Vesikari 2020 na podstawie Cochrane Handbook..... | 137 |
| Tabela 58. | Ocena AMSTAR 2 odnalezionych przeglądów systematycznych..... | 141 |
| Tabela 59. | Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration | 142 |
| Tabela 60. | Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne..... | 145 |
| Tabela 61. | Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR2..... | 148 |

Spis rysunków

| | |
|--|-----|
| Rysunek 1. Analiza <i>non-inferority</i> dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat – szczepy nieróżnicujące (szczepionki zawierają te same antygeny); badanie Van de Witte 2018 | 53 |
| Rysunek 2. Analiza <i>superiority</i> dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat – szczepy dodatkowe (różnicujące) zawarte tylko w QIV; badanie Van de Witte 2018..... | 53 |
| Rysunek 3. Analiza non-inferiority dla immunogenności u pacjentów włączonych do badania Vesikari 2020 | 54 |
| Rysunek 4. Analiza superiority dla immunogenności u pacjentów włączonych do badania Vesikari 2020 | 54 |
| Rysunek 5. Lokalne i systemowe (ogólnoustrojowe) zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów dorosłych (18-60 lat) z badania de Witte 2018 [59]..... | 62 |
| Rysunek 6. Lokalne i systemowe (ogólnoustrojowe) zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów dorosłych (≥ 61 lat) z badania de Witte 2018 [59]..... | 62 |
| Rysunek 7. Szczegółowe zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe raportowane w populacji dzieci (6-35 mies.) w badaniu Esposito 2022 [60] | 63 |
| Rysunek 8. Lokalne i systemowe zdarzenia niepożądane raportowane w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w badaniu Vesikari 2020 [61]..... | 64 |
| Rysunek 9. Zdarzenia ogólnoustrojowe raportowane w badaniu Pepin 2021 [62] | 68 |
| Rysunek 10. Zdarzenia miejscowe raportowane w badaniu Pepin 2021 [62] | 68 |
| Rysunek . Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – etap I..... | 101 |
| Rysunek 12. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – etap II | 102 |

Spis wykresów

| | | |
|------------|---|----|
| Wykres 1. | Procentowy udział potwierdzonych laboratoryjnie szczepów wirusa grypy w czasie ostatnich sezonów epidemicznych w Polsce [7]..... | 14 |
| Wykres 2. | Liczba i procentowy udział potwierdzonych laboratoryjnie szczepów wirusa grypy w sezonie epidemicznym 2022/2023 w Polsce..... | 14 |
| Wykres 3. | Liczba przypadków grypy lub jej podejrzenia w Polsce w latach 2014-2023 [13]..... | 21 |
| Wykres 4. | Średnia dzienna zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków w sezonie 2022/2023 w porównaniu z sezonami 2018/2019 –2021/2022 [13]..... | 22 |
| Wykres 6. | Liczba hospitalizacji z powodu grypy lub jej podejrzenia oraz odsetek zgonów z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2023..... | 23 |
| Wykres 7. | Średnie poziomy zaszczepienia populacji polskiej w latach 2012-2022..... | 32 |
| Wykres 8. | Średnie poziomy zaszczepienia populacji polskiej w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2011 - 2022..... | 33 |
| Wykres 9. | Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji dorosłych w Kanadzie w latach 2016-2020 [54]..... | 35 |
| Wykres 10. | Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych w latach 2010-2018 [53]..... | 36 |
| Wykres 11. | Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji dorosłych Stanów Zjednoczonych w latach 2010-2022 [55]..... | 36 |
| Wykres 12. | Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji pediatrycznej Stanów Zjednoczonych w latach 2010-2022 [55]..... | 37 |

Aneks A. Metodyka

A.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

A.1.1. Etap I

W pierwszym etapie analizy poszukiwano badań pierwotnych z randomizacją pozwalających ocenić aktywność, skuteczność i bezpieczeństwo przedmiotowej interwencji.

A.1.2. Etap II

Ze względu na ograniczony materiał dowodowy odnaleziony w pierwszym kroku analizy, zdecydowano o poszerzeniu pytania klinicznego. W tym przypadku, kierując się bogactwem materiału dowodowego zdecydowano się przeprowadzić przegląd parasolowy (*umbrella review*) [71] z uwzględnieniem najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych z meta-analizą.

A.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

A.2.1. Etap I

Dla etapu I analizy przyjęto następujące kryteria włączenia do niniejszego opracowania:

Tabela 41.
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap I

| Obszar | Włączenie | Wykluczenie |
|--------------------|---|---|
| Populacja | Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca życia | Populacje szczególnego ryzyka, pracownicy ochrony zdrowia, kobiety w ciąży itp. |
| Interwencja | <i>Influvac Tetra</i> (Mylan) – szczepionka inaktywowana QIV, podanie jednorazowe zgodne z ChPL | Pozostałe |
| Komparator | PLC; brak działań; inna inaktywowana szczepionka QIV lub TIV | Pozostałe |

| Obszar | Włączenie | Wykluczenie |
|-------------------------------|--|--|
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • Aktywność szczepionki (immunogenność, seroprotekcja, serokonwersja), • Laboratoryjnie potwierdzona grypa (LCI - laboratory-confirmed influenza), • Hospitalizacje, z powodu zakażenia wirusem grypy, • Śmiertelność, • Profil bezpieczeństwa: AE/SAE ogółem, AE/SAE miejscowe, AE/SAE układowe | Pozostałe (m.in. specyficzne punkty dotyczące bezpieczeństwa – np. wystąpienie syndromu Guillaina-Barrego, udaru mózgu itp.) |
| Rodzaje badań | • Randomizowane badania kliniczne | Pozostałe |
| Dodatkowe ograniczenia | <ul style="list-style-type: none"> • prace wyłącznie w języku polskim lub angielskim opublikowane nie wcześniej niż w 2010 roku, • wykluczano badania prowadzone wyłącznie w krajach, w których zgodnie z zaleceniami WHO stosuje się szczepienia dla półkuli południowej | |

A.2.2. Etap II

Dla etapu OI analizy przyjęto następujące kryteria włączenia do niniejszego opracowania:

Tabela 42.
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap II

| Obszar | Włączenie | Wykluczenie |
|-------------------------------|--|--|
| Populacja | Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca. | Populacje szczególnego ryzyka, pracownicy ochrony zdrowia, kobiety w ciąży itp. |
| Interwencja | Sezonowe szczepienie przeciwko grypie; w przypadku dostępności prezentowano wyniki dla szczepionek inaktywowanych | Opracowania dotyczące wyłącznie innych szczepionek m.in. monowalentnych, adjuwantowych lub żywych atenuowanych. Dotyczące podań dawek niestandardowych lub zasadności podań wielokrotnych. |
| Komparator | PLC, brak działań | aktywny komparator |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • Laboratoryjnie potwierdzona grypa (LCI - laboratory-confirmed influenza), • Hospitalizacje z powodu zakażenia wirusem grypy, • Śmiertelność, • Profil bezpieczeństwa: AE/SAE ogółem, AE/SAE miejscowe, AE/SAE układowe | <ul style="list-style-type: none"> • Pozostałe (m.in. immunogenność preparatów) • Wykluczano przeglądy ukierunkowane na ocenę ryzyka specyficznych PK dotyczących bezpieczeństwa – np. wystąpienie syndromu Guillaina-Barrego, udaru mózgu itp.) |
| Rodzaje badań | • Opracowania wtórne systematyczne opublikowane w postaci pełnego tekstu z meta-analizą | • Pozostałe |
| Dodatkowe ograniczenia | <ul style="list-style-type: none"> • prace wyłącznie w języku polskim lub angielskim opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat – tj. od 2017 roku. • W analizie uwzględniono najbardziej aktualne opracowania uwzględniające najszerszą bazę dowodową dla danego punktu końcowego. • wykluczano przeglądy uwzględniające badania prowadzone wyłącznie w krajach, w których zgodnie z zaleceniami WHO stosuje się szczepienia dla półkuli południowej | |

A.3. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (Aneks B). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych.

W żadnym z przeszukań nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów i punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, rzeczywistej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (AW). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (MR). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

A.4. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Cochrane.

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 20 lutego 2023 r.. Przeszukane bazy danych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Aneks B).

A.5. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków (AW, MS). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy, przy czym w przypadku etapu II niniejszego przeglądu publikacje pełnotekstowe czytano każdorazowo od najnowszych do najstarszych, tak aby w przypadku zgromadzenia wystarczających dowodów zakończyć proces nawet przed przeczytaniem wszystkich wcześniej wyłonionych opracowań z danego obszaru zainteresowania.

A.6. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

A.6.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias*) zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration [72]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność – i obejmuje siedem kluczowych parametrów:

- generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycie kodu alokacji,
- zaślepienie uczestników i personelu,
- zaślepienie osób oceniających wyniki,
- analiza danych niekompletnych,
- metoda pomiaru wyników,
- selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Badania z niepewną oceną RoB2 należy traktować jako badania o mniejszej mocy w metaanalizie. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie G.1. Ocena przeprowadzona przez jednego z analityków (AW) podlegała walidacji przez drugiego analityka (PNS), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji,
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej,

- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

A.6.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR2. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie G.2.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde opracowanie scharakteryzowano pod względem:

- Celu analizy,
- Przedziału czasowego objętego wyszukiwaniem,
- Populacji docelowej,
- Interwencji,
- Komparatora,
- Punktów końcowych,
- Metodyki – typ badań włączonych, przeszukane bazy, informacje o kumulacji danych,
- Źródeł finansowania,
- Konflikty interesów.

A.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (AW, PNS). Kontrola ekstrakcji została zweryfikowana przez innego analityka (JJ).

A.8. Analiza statystyczna

Nie prowadzono własnych obliczeń poza:

- W etapie I obliczeniem dla danych dychotomicznych parametrów względnych (RR, ryzyko względne) i bezwzględnych (RD, NNT, NNH) dla danych dychotomicznych, przy czym parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, gdy kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.
- W etapie II obliczeniem skuteczności klinicznej / efektywności rzeczywistej szczepień korzystając ze wzoru $VE = (1-RR)*100\%$ lub $VE = (1-OR)*100\%$.

Aneks B. Strategia wyszukiwania

B.1. Strategia wyszukiwania - etap I

Tabela 43.
Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap I

| Lp. | Search term | Wynik |
|-------------------------------|--|-----------|
| #1 | ((quadrivalent) AND (influenza OR flu)) AND (vaccin OR vaccination) | 770 |
| #2 | ("randomized controlled trial" OR (random* OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)))) | 1 931 231 |
| #3 | #1 AND #2 | 203 |
| Data przeszukania: 20.02.2023 | | |

Tabela 44.
Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap I

| Lp. | Search term | Wynik |
|-------------------------------|--|-----------|
| #1 | ((quadrivalent) AND (influenza OR flu)) AND (vaccin OR vaccination) AND [embase]/lim | 742 |
| #2 | 'randomized controlled trial' OR random OR rct OR (single OR double OR treble OR triple AND (blind OR mask)) OR (single AND blind) OR (double AND blind) OR (triple AND blind) OR placebo OR 'placebo controlled' OR blinding OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random AND controlled AND study) OR (random AND controlled AND trial) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate)) AND [embase]/lim | 1 894 292 |
| #3 | #1 AND #2 | 228 |
| Data przeszukania: 20.02.2023 | | |

Tabela 45.
Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap I

| Lp. | Search term | Wynik |
|-------------------------------|---|-------|
| #1 | ((quadrivalent) AND (influenza OR flu)) AND (vaccin OR vaccination) | 513 |
| #2 | #1 in Trials | 315 |
| Data przeszukania: 20.02.2023 | | |

B.2. Strategia wyszukiwania - etap II

Tabela 46.
Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap II

| Lp. | Search term | Wynik |
|-------------------------------|---|---------|
| #1 | (influenza OR flu) AND (vaccine OR vaccination OR immunization) | 66 468 |
| #2 | influenza vaccine[MeSH Terms] | 26 533 |
| #3 | #1 OR #2 | 66 468 |
| #4 | meta-analysis OR systematic review | 424 931 |
| #5 | #3 AND #4 Filters from 2017–2023 | 677 |
| Data przeszukania: 20.02.2020 | | |

Tabela 47.
Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap II

| Lp. | Search term | Wynik |
|-------------------------------|---|---------|
| #1 | ('influenza'/exp OR influenza OR flu) AND [embase]/lim | 169 390 |
| #2 | (vaccine OR vaccination OR immunization) AND [embase]/lim | 550 169 |
| #3 | #1 AND #2 | 64 061 |
| #4 | ('influenza vaccine'/exp) AND [embase]/lim | 37 204 |
| #5 | #3 OR #4 | 64 061 |
| #6 | ('meta analysis' OR 'systematic review') AND [embase]/lim | 578 211 |
| #7 | #5 AND #6 AND [2017-2023]/py | 1145 |
| Data przeszukania: 20.02.2020 | | |

Tabela 48.
Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap II

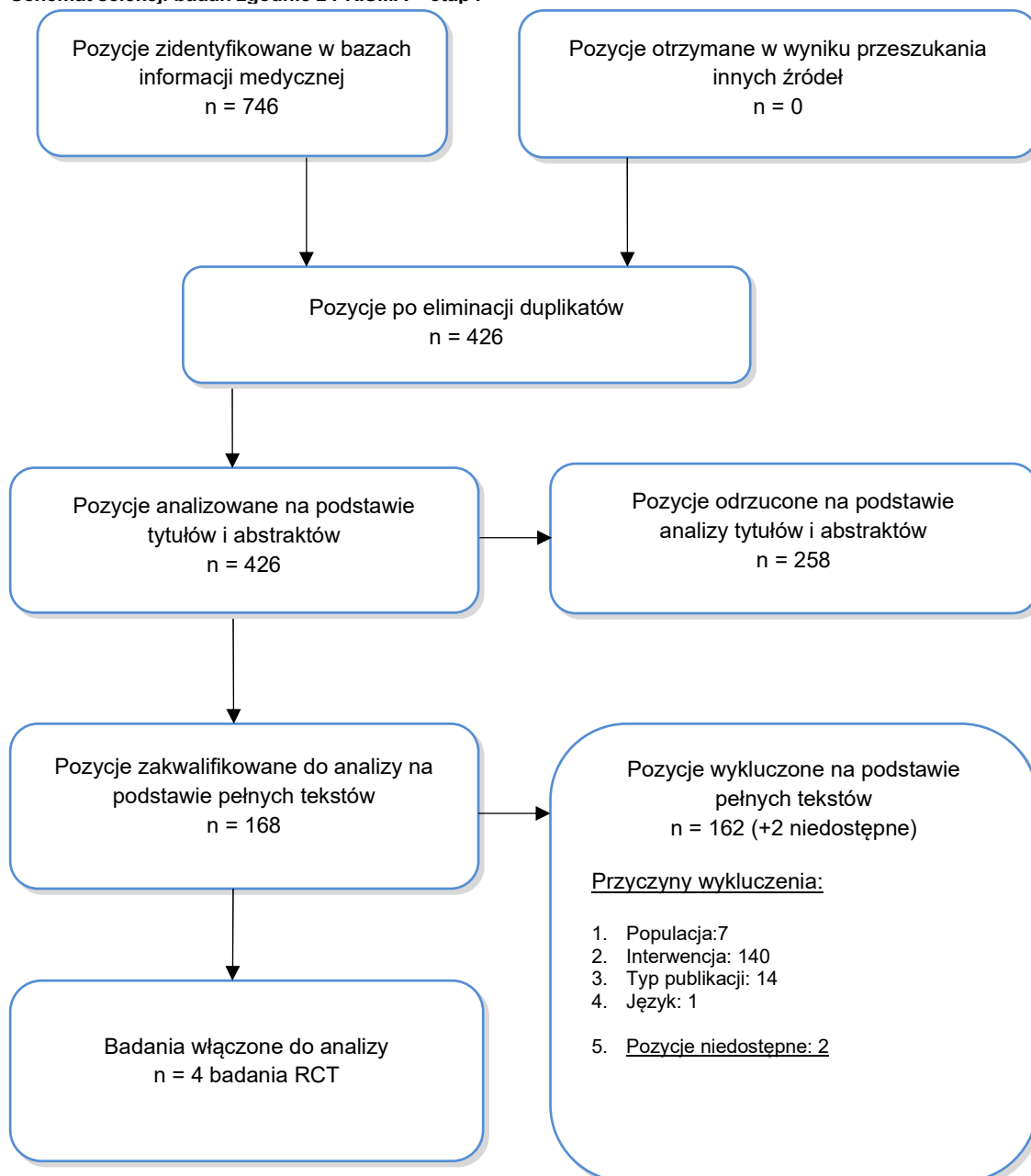
| Lp. | Search term | Wynik |
|-------------------------------|---|-------|
| #1 | (influenza OR flu) AND (vaccine OR vaccination OR immunization) | 5521 |
| #2 | influenza vaccine[MeSH Terms] | 1840 |
| #3 | #1 OR #2 i COCHRANE REVIEW 2017-2023 | 9 |
| Data przeszukania: 20.02.2020 | | |

Aneks C. Wyniki wyszukiwania

C.1. Wyniki przeszukiwania – etap I

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, po eliminacji powtarzających się tytułów, otrzymano łącznie 426 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty włączono 168 pozycji. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy zakwalifikowano 4 badania.

Rysunek 11.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – etap I

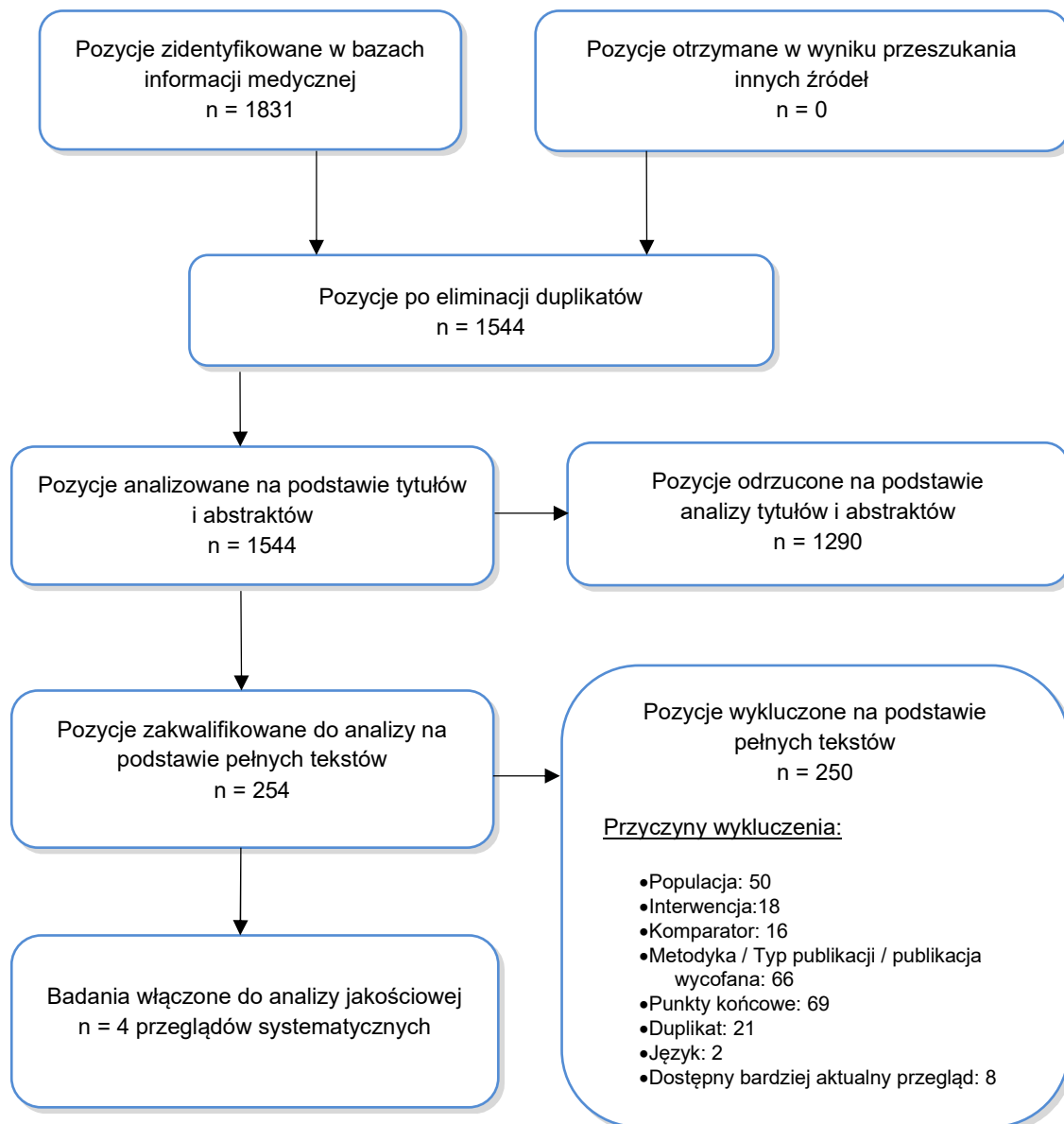


C.2. Wyniki przeszukiwania – etap II

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, po eliminacji powtarzających się tytułów, otrzymano łącznie 1544 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 254 publikacje. W analizie uwzględniono ostatecznie 4 najbardziej aktualne przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 12).

Rysunek 12.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – etap II



Aneks D. Lista badań wykluczonych

D.1. Badania wykluczone - etap I

Tabela 49.
Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap I

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--------------------------|---|---------------------|--|
| 1. | Basu 2022 | Hum Vaccin Immunother. 2022 Dec 31;18(1):1-10. doi: 10.1080/21645515.2021.1885278. | Populacja | Badanie prowadzone w Indiach |
| 2. | Fonseca 2022 | Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4378-4388. doi: 10.1093/eurheartj/ehac472. | Populacja | Osoby z ostrym zespołem wieńcowym |
| 3. | JPRN-UMIN000015324 2014 | http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015324 . 2014. | Populacja | Badanie prowadzone w Japonii. Brak szczegółów nt. stosowanej szczepionki |
| 4. | Kalappanavar 2022 | Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2022;18: | Populacja | Badanie prowadzone w Indiach |
| 5. | Pe kert 2022 | Eur J Heart Fail. 2022 Nov 6. doi: 10.1002/ehf.2716. | Populacja | Osoby z chorobami układu krążenia |
| 6. | Ritveeradej E 2020 | Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2020;31:363â€ | Populacja | Pacjenci poddawami hemodializie |
| 7. | Vardeny 2021 | JAMA. 2021 Jan 5;325(1):39-49. doi: 10.1001/jama.2020.23649. | Populacja | Osoby z chorobami układu krążenia |
| 8. | ACTRN12617000254392 2017 | http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000254392 . 2017. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluzone |
| 9. | ACTRN12620000644965 2020 | https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000644965 . 2020. | Interwencja | Brak informacji o użytej szczepionce |
| 10. | ACTRN12621001063808 2021 | https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621001063808 . 2021. | Interwencja | Dowolna szczepionka na grypę |
| 11. | Agarkhedkar S 2019 | Human vaccines and immunotherapeutics. 2019;15:973-977 | Interwencja | Analiza dla produktu Fluzone |
| 12. | Airey 2017 | Vaccine. 2017 May 9;35(20):2745-2752. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.028. | Interwencja | Analiza dla produktu Alfuria vs Fluarix |
| 13. | Bart 2016 | Hum Vaccin Immunother. 2016 Sep;12(9):2278-88. doi: 10.1080/21645515.2016.1182270. | Interwencja | Analiza dla produktu Flucelvax |
| 14. | Beran 2013 | BMC Infect Dis. 2013 May 20;13:224. doi: 10.1186/1471-2334-13-224. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluarix. |
| 15. | Cadorna-Carlos 2015 | Vaccine. 2015 May 15;33(21):2485-92. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.065. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip |
| 16. | Chang 2019 | Vaccine. 2019 Sep 16;37(39):5825-5834. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.016. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluzone |
| 17. | Chantasrisawad 2021 | Int J Infect Dis. 2021 Nov;112:89-95. doi: 10.1016/j.jid.2021.09.025. | Interwencja | Analiza dla łącznego szczepienia p/wścieklicznie i grypie |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--------------------------|---|---------------------|---|
| 18. | Chen 2022 | Vaccine. 2022 Aug 26;40(36):5322-5332. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.07.033. | Interwencja | Analiza dla łącznego szczepienia na SARS-CoV-2 i grypę lub pneumokoki; wykorzystano produkt Changchun Institute of Biological Product |
| 19. | Chen 2022 | Vaccine. 2022 Oct 26;40(45):6450-6454. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.09.078. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluzone High Dose, Efluelda vs AdimFlu-S (QIS) |
| 20. | ChiCTR2100052067 2021 | https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallID=ChiCTR2100052067 . | Interwencja | Brak informacji o użytej szczepionce |
| 21. | ChiCTR2100054674 2021 | https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallID=ChiCTR2100054674 . 2021. | Interwencja | Analiza dla łącznego szczepienia na SARS-CoV-2 i grypę lub pneumokoki; brak informacji o wykorzystanym produkcie |
| 22. | Choi 2017 | Hum Vaccin Immunother. 2017 Jul 3;13(7):1653-1660. doi: 10.1080/21645515.2017.1297351. | Interwencja | Analiza dla produktu NBP607-QIV vs TIV Yamagata vs TIV Victoria |
| 23. | Choi 2018 | Hum Vaccin Immunother. 2018 Mar 4;14(3):587-592. doi: 10.1080/21645515.2017.1381808. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip tetra |
| 24. | Choi 2021 | Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2021;30:181-182 | Interwencja | Analiza dla produktu GC3110A(Quadrivalent) vs GC Flu(Trivalent) vs GC3110A(Triivalent) |
| 25. | Choi 2021 | Vaccine. 2021 Apr 8;39(15):2103-2109. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.005. | Interwencja | Analiza dla produktu GC3110A vs GC FLU |
| 26. | Chu 2020 | Vaccine. 2020 Aug 18;38(37):5940-5946. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.06.071 | Interwencja | Analiza dla produktu Sinovac Biotech Co |
| 27. | Claeys 2018 | BMC Infect Dis. 2018 Apr 18;18(1):186. doi: 10.1186/s12879-018-3079-8. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluarix |
| 28. | Claeys 2018 | Lancet Child Adolesc Health. 2018 May;2(5):338-349. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30062-2. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluarix |
| 29. | Claeys 2019 | Pediatr Infect Dis J. 2019 Feb;38(2):203-210. doi: 10.1097/INF.0000000000002217. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluarix |
| 30. | Cowling 2019 | Clin Infect Dis. 2019 Dec 12:ciz1034. doi: 10.1093/cid/ciz1034. | Interwencja | Analiza dla produktu FluQuadri vs FLUAD vs Fluzone vs Flublock |
| 31. | Cowling 2020 | Clin Infect Dis. 2020 Oct 23;71(7):1704-1714. doi: 10.1093/cid/ciz1034. | Interwencja | Analiza dla produktu FluQuadri vs FLUAD vs Fluzone High-Dose |
| 32. | CTRI/2021/11/037841 2021 | https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallID=CTRI/2021/11/037841 . 2021. | Interwencja | Brak informacji o użytej szczepionce |
| 33. | CTRI/2021/11/038282 2021 | https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallID=CTRI/2021/11/038282 . 2021. | Interwencja | Analiza dla produktu Cadila Pharmaceuticals Limited |
| 34. | Danier 2019 | Pediatr Infect Dis J. 2019 Aug;38(8):866-872. doi: 10.1097/INF.0000000000002387. | Interwencja | Analiza dla produktu Influsplit™ Tetra |
| 35. | Dbaibo 2020 | Pediatr Infect Dis J. 2020 Jan;39(1):e1-e10. doi: 10.1097/INF.0000000000002504. | Interwencja | Brak analizy ocenianej interwencji |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---|---|---------------------|---|
| 36. | de Vries RD 2020 | Virus research. 2020;277:197839 | Interwencja | Brak informacji o użytej szczepionce |
| 37. | Della Cioppa G 2011 | Vaccine. 2011;29:8696-8704 | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip vs Flud |
| 38. | Domachowske 2013 | J Infect Dis. 2013 Jun 15;207(12):1878-87. doi: 10.1093/infdis/jit091. | Interwencja | Analiza dla produktu GSK 2321138A vs Fluarix vs TIV-Yam |
| 39. | Dunkle 2017 | J Infect Dis. 2017 Dec 5;216(10):1219-1226. doi: 10.1093/infdis/jix478. | Interwencja | Analiza dla produktu Flublok |
| 40. | Elzayat 2021 | Front Physiol. 2021 Aug 12;12:713183. doi: 10.3389/fphys.2021.713183. eCollection 2021. | Interwencja | Analiza dla produktu Afluria vs Seqirus |
| 41. | Esposito 2020 | Pediatr Infect Dis J. 2020 Aug;39(8):e185-e191. doi: 10.1097/INF.0000000000002727. | Interwencja | Analiza produktu QIV (producent Sequirus) vs Fluzone TIV vs Fluzone QIV |
| 42. | Essink 2022 | Pediatrics. 2022 Nov 1;150(5):e2022057509. doi: 10.1542/peds.2022-057509. | Interwencja | Analiza dla produktu Flucelvax Quadrivalent vs Afluria Quadrivalent |
| 43. | Essink 2020 | Vaccine. 2020;38:242-250 | Interwencja | Analiza dla produktu MF59 (Flud) [QIV] vs TIV-1 vs TIV-2 |
| 44. | EUCTR2011-001976-21-DE 2011 | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001976-21-DE . 2011. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxgrip. |
| 45. | EUCTR2015-000728-27-EE 2015 | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000728-27-EE . 2015. | Interwencja | Brak analizowanej interwencji |
| 46. | EUCTR2015-002973-39-FI 2015 | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002973-39-FI . 2015. | Interwencja | Brak analizowanej interwencji |
| 47. | EUCTR2015-003008-22-FI 2015 | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003008-22-FI . 2015. | Interwencja | Brak analizowanej interwencji |
| 48. | EUCTR2016-004763-40-FI 2017 | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004763-40-FI . 2017. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxgrip. |
| 49. | EUCTR2017-001239-38-DE 2017 | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001239-38-DE . 2017. | Interwencja | Analiza dla produktu CodaVax vs Fluzone |
| 50. | EUCTR2018-001857-29-Outside-EU/EEA 2021 | https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001857-29-Outside-EU/EEA . 2021. | Interwencja | Porównanie Flucelvax Tetra z NeisVac-C |
| 51. | EUCTR2019-001401-25-FI 2019 | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001401-25-FI . 2019. | Interwencja | Brak analizowanej interwencji |
| 52. | Eun 2019 | Pediatr Infect Dis J. 2019 Sep;38(9):e209-e215. doi: 10.1097/INF.0000000000002406. | Interwencja | Analiza dla produktu NBP607-QIV vs TIV |
| 53. | Evans 2022 | Lancet Infect Dis. 2022 Jun;22(6):857-866. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00702-7. | Interwencja | Analiza dla MVA-NP+M1 lub placebo |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--------------------|--|---------------------|---|
| 54. | Fan 2022 | Hum Vaccin Immunother. 2022 Dec 31;18(1):1-9. doi: 10.1080/21645515.2021.1967041. | Interwencja | Analiza dla produktu Hualan Bio |
| 55. | Gorse 2015 | Vaccine. 2015 Feb 25;33(9):1151-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.025. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip |
| 56. | Greenberg 2013 | Vaccine. 2013 Jan 21;31(5):770-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.11.074. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip |
| 57. | Greenberg 2014 | Pediatr Infect Dis J. 2014 Jun;33(6):630-6. doi: 10.1097/INF.0000000000000254. | Interwencja | NCT03927131 2019 |
| 58. | Greenberg 2017 | Hum Vaccin Immunother. 2017 Sep 2;13(9):2058-2064. doi: 10.1080/21645515.2017.1344375. | Interwencja | Brak analizy ocenianej interwencji |
| 59. | Hartvickson 2015 | Int J Infect Dis. 2015 Dec;41:65-72. doi: 10.1016/j.jid.2015.11.004. | Interwencja | Analiza dla produktów marki Novartis |
| 60. | Hollingsworth 2021 | Am Heart J. 2021 Jul;237:54-61. doi: 10.1016/j.ahj.2021.03.007. | Interwencja | Analiza dla produktu Efluelda vs VaxigripTetra |
| 61. | Hu 2020 | Hum Vaccin Immunother. 2020 Apr 29;1-8. doi: 10.1080/21645515.2020.1721994. | Interwencja | Analiza dla produktu marki Sinovac |
| 62. | Hu 2020 | Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2020;16:1691-1698 | Interwencja | Analiza dla produktów firmy Sinovac |
| 63. | Huang 2022 | Hum Vaccin Immunother. 2022 Nov 30;18(5):2079924. doi: 10.1080/21645515.2022.2079924. | Interwencja | Analiza dla produktu Wuhan Institute of Biological Products |
| 64. | Isakova-Sivak 2021 | The Lancet Infectious Diseases. 2021;21:900-901 | Interwencja | Publikacja dotyczy adjuwantowej szczepionki QIV |
| 65. | Izikson 2022 | Lancet Respir Med. 2022 Apr;10(4):392-402. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00557-9. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluzone High Dose |
| 66. | Jain 2013 | N Engl J Med. 2013 Dec 26;369(26):2481-91. doi: 10.1056/NEJMoa1215817. | Interwencja | Analiza dla produktu FluLaval |
| 67. | Jain 2014 | BMC Infect Dis. 2014 Mar 10;14:133. doi: 10.1186/1471-2334-14-133. | Interwencja | Analiza dla produkty FluLaval |
| 68. | Jain 2017 | J Pediatric Infect Dis Soc. 2017 Mar 1;6(1):9-19. doi: 10.1093/jpids/piw068. | Interwencja | Analiza dla produktu FluLaval vs Fluozone |
| 69. | Kieninger 2013 | BMC Infect Dis. 2013 Jul 24;13:343. doi: 10.1186/1471-2334-13-343. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluarix. |
| 70. | Kim 2016 | Open forum infectious diseases. 2016;3: | Interwencja | Analiza dla produktu NBP607-QIV vs trivalent vaccine |
| 71. | Langley 2013 | J Infect Dis. 2013 Aug 15;208(4):544-53. doi: 10.1093/infdis/jit263. | Interwencja | Analiza dla produktów QIV (GSK2282512A) [FluLaval] vs TIV-Vic vs Tiv-Yam |
| 72. | Langley 2015 | J Pediatric Infect Dis Soc. 2015 Sep;4(3):242-51. doi: 10.1093/jpids/piu098. | Interwencja | Analiza dla produktów FluLaval vs Fluarix |
| 73. | Langley 2015 | Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2015;4:242-251 | Interwencja | Analiza dla produktu FluLaval vs Fluarix |
| 74. | Lee 2018 | J Korean Med Sci. 2018 Mar 26;33(13):e100. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e100. | Interwencja | Analiza dla produktu GC3110A vs TIV (GC-Flu) |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|-----|------------------|---|---------------------|--|
| 75. | Lee 2019 | J Korean Med Sci. 2019 Dec 2;34(46):e279. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e279. | Interwencja | Analiza dla produktu SKYCellflu4 (quadrivalent) vs trivalent vaccine |
| 76. | Liebowitz D 2020 | The lancet. Infectious diseases. 2020;20:435-444 | Interwencja | Analiza dla produktu Fluzone |
| 77. | Loeb 2021 | Vaccine. 2021 Nov 16;39(47):6843-6851. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.035. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluzone vs Flud Pediatric |
| 78. | McLean HQ 2019 | Journal of the pediatric infectious diseases society. 2019 | Interwencja | Brak analizy dla inaktywowanej szczepionki QIV |
| 79. | Moa 2016 | Vaccine. 2016 Jul 29;34(35):4092-4102. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.06.064. | Interwencja | Brak analizy dla produktu Infarix tetra. |
| 80. | Moehling K 2019 | Open forum infectious diseases. 2019;6:S998- | Interwencja | Analiza dla produktu Flucelvac vs Fluzone |
| 81. | NA 2018 | Open forum infectious diseases. 2018;5:S562- | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxart. |
| 82. | NCT01218646 2010 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01218646 . 2010. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip |
| 83. | NCT01240746 2010 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01240746 . 2010. | Interwencja | Brak analizy ocenianej interwencji |
| 84. | NCT01430689 2011 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01430689 . 2011. | Interwencja | Brak analizy dla inaktywowanej szczepionki QIV |
| 85. | NCT01481454 2011 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01481454 . 2011. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip |
| 86. | NCT01711736 2012 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01711736 . 2012. | Interwencja | Analiza dla produktów marki GSK |
| 87. | NCT01712984 2012 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01712984 . 2012. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip |
| 88. | NCT02121782 2014 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02121782 . 2014. | Interwencja | Analiza dla produktu GC3110A (GC Biopharma) |
| 89. | NCT02285998 2014 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02285998 . 2014. | Interwencja | Analiza dla produktu Flubak. |
| 90. | NCT02550197 2015 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02550197 . 2015. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip |
| 91. | NCT02553343 2015 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02553343 . 2015. | Interwencja | Fluzone vs QIV standard-dose (?) |
| 92. | NCT02621164 2015 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621164 . 2015. | Interwencja | Analiza dla produktu NBP607-QIV vs Agrippal S1 (trivalent) |
| 93. | NCT02768805 2016 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02768805 . 2016. | Interwencja | Analiza dla produktu Flulaval |
| 94. | NCT03020628 2017 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03020628 . 2017. | Interwencja | Analiza dla produktu NBP607-QIV vs TIV |
| 95. | NCT03330132 2017 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03330132 . 2017. | Interwencja | Analiza dla produktu FluQuadri vs FLUAD vs Fluzone vs Flublock |
| 96. | NCT03391193 2018 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391193 . 2018. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip Tetra |
| 97. | NCT03445468 2018 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03445468 . 2018. | Interwencja | Analiza dla produktów II-Yang |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|------|------------------|---|---------------------|---|
| 98. | NCT03699839 2018 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03699839 . 2018. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip. |
| 99. | NCT03704740 2018 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03704740 . 2018. | Interwencja | Analiza dla produktu Agrippa. |
| 100. | NCT03722589 2018 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03722589 . 2018. | Interwencja | Analiza dla produktów Flubok vs Flucelvax vs Fluarix vs Fluzone |
| 101. | NCT03927131 2019 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03927131 . 2019. | Interwencja | Analiza dla szczepionki typu "split" |
| 102. | NCT03969641 2019 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03969641 . 2019. | Interwencja | Analiza dla produktów Flublock vs FluLaval |
| 103. | NCT04074928 2019 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04074928 . 2019. | Interwencja | Analiza dla produktów Flucelvax vs Afluria |
| 104. | NCT04439695 2020 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04439695 . 2020. | Interwencja | Analiza dla produktów KBP-V001 Quadrivalent Influenza Vaccine (różne dawki) vs PLC |
| 105. | NCT04498832 2020 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04498832 . 2020. | Interwencja | Analiza dla produktu dostępnego lokalnie (brak danych szczegółowych) |
| 106. | NCT04559204 2020 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04559204 . 2020. | Interwencja | Analiza dla łącznego szczepienia na SARS-CoV-2 i grypę lub pneumokoki; brak informacji o wykorzystanym produkcie |
| 107. | NCT04790851 2021 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04790851 . 2021. | Interwencja | Analiza dla łącznego szczepienia na SARS-CoV-2 i grypę lub pneumokoki; brak informacji o wykorzystanym produkcie |
| 108. | NCT04801888 2021 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04801888 . 2021. | Interwencja | Analiza dla łącznego szczepienia na SARS-CoV-2 i grypę; produkty firmy Sinovac Biotech |
| 109. | NCT05028361 2021 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT05028361 . 2021. | Interwencja | Analiza dla łącznego szczepienia na SARS-CoV-2 i grypę; badanie w toku, brak informacji o wykorzystanym produkcie |
| 110. | NCT05079152 2021 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT05079152 . 2021. | Interwencja | Analiza dla łącznego szczepienia na SARS-CoV-2 i grypę lub pneumokoki; brak informacji o wykorzystanym produkcie |
| 111. | NCT05091307 2021 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT05091307 . 2021. | Interwencja | Analiza dla łącznego szczepienia na SARS-CoV-2 i grypę; brak informacji o wykorzystanym produkcie |
| 112. | NCT05212623 2022 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT05212623 . 2022. | Interwencja | Analiza dla produktu firmy Changchun Sponsor Institute of Biological Products |
| 113. | NCT05315024 2022 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT05315024 . 2022. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluarix Tetra |
| 114. | NCT05513391 2022 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT05513391 . 2022. | Interwencja | Analiza dla produktu Flublok Quadrivalent vs Fluarix Tetra |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|------|----------------------|---|---------------------|---|
| 115. | NCT05517174 2022 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT05517174 . 2022. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluzone vs jakakolwiek standardowa czterowalentna szczepionka przeciw grypie |
| 116. | NCT05645900 2022 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT05645900 . 2022. | Interwencja | Analiza produktu firmy Ab&b Biotech |
| 117. | Noh 2019 | Vaccine. 2019 Aug 23;37(36):5171-5176. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.07.076. | Interwencja | Analiza dla produktów GC3114 (high-dose) vs GC Flu (QIV - standard dose) |
| 118. | Ojeda J 2019 | Human vaccines and immunotherapeutics. 2019. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip Tetra |
| 119. | Ortiz 2022 | Vaccine. 2022 May 20;40(23):3253-3262. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.03.055. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluzone Quadrivalent |
| 120. | Park 2018 | Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):898-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213222. Epub 2018 Mar 23. | Interwencja | Nie podano jaką szczepionkę otrzymali pacjenci |
| 121. | Pepin 2016 | Hum Vaccin Immunother. 2016 Dec;12(12):3072-3078. doi: 10.1080/21645515.2016.1212143. | Interwencja | brak analizy ocenianej interwencji |
| 122. | Pepin 2019 | Vaccine. 2019 Mar 22;37(13):1876-1884. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.074. | Interwencja | Vaxigrip Tetra vs placebo vs trivalent vaccine |
| 123. | Pepin 2019 | Vaccine. 2019 Mar 22;37(13):1885-1888. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.01.059. | Interwencja | Vaxigrip Tetra vs placebo vs trivalent vaccine |
| 124. | Pepin 2019 | Vaccine. 2019;37:1885-1888 | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip vs Vaxigrip tetra |
| 125. | Pépin 2013 | Vaccine. 2013 Nov 12;31(47):5572-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.069. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip |
| 126. | Robertson 2019 | Pediatr Infect Dis J. 2019 Mar;38(3):323-328. doi: 10.1097/INF.0000000000002227. | Interwencja | Analiza dla produktu Fluzone (half vs full dose) |
| 127. | Rodriguez Weber 2014 | Pediatr Infect Dis J. 2014 Dec;33(12):1262-9. doi: 10.1097/INF.0000000000000463. | Interwencja | Analiza dla produktów Fluarix (Quadrivalent) oraz Fluarix (Trivalent) |
| 128. | Sanchez 2020 | Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2020;16:858-866 | Interwencja | Brak analizy ocenianej interwencji |
| 129. | Sesay 2018 | Hum Vaccin Immunother. 2018 Mar 4;14(3):596-608. doi: 10.1080/21645515.2017.1384106. | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxigrip Tetra (quadrivalent) vs trivalent vaccine |
| 130. | Severance 2022 | Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2022;18:1-14 | Interwencja | Analiza dla produktu VAXNEUVANCE vs Fluarix |
| 131. | Shenyu 2022 | Vaccine. 2022 Aug 26;40(36):5356-5365. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.07.021 | Interwencja | Analiza dla łącznego szczepienia na SARS-CoV-2 i grypę; produkty firmy Sinovac Biotech |
| 132. | Shinde 2022 | Lancet Infect Dis. 2022 Jan;22(1):73-84. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00192-4. | Interwencja | Analiza dla NanoFlu vs Fluzone Quadrivalent |
| 133. | Shirai 2018 | Inflamm Bowel Dis. 2018 Apr 23;24(5):1082-1091. doi: 10.1093/ibd/izx101. | Interwencja | Nie podano jaką szczepionkę otrzymali pacjenci |
| 134. | Song JY 2019 | Human vaccines & immunotherapeutics. 2019;15:710-716 | Interwencja | Analiza dla trójwalentnej szczepionki. |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|------|-----------------------------|---|---------------------|--|
| 135. | Tinoco 2014 | Vaccine. 2014 Mar 14;32(13):1480-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.022. | Interwencja | Analiza dla produkty Flulaval |
| 136. | Treanor 2017 | Vaccine. 2017 Apr 4;35(15):1856-1864. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.02.066. | Interwencja | Analiza dla produktu Afluria |
| 137. | Vardeny 2018 | Am Heart J. 2018 Aug;202:97-103. doi: 10.1016/j.ahj.2018.05.007 | Interwencja | Fluozone TIV vs Fluozone QIV |
| 138. | Verhees 2019 | PLoS One. 2019 May 23;14(5):e0216983. doi: 10.1371/journal.pone.0216983. eCollection 2019. | Interwencja | Analiza dla szczepionki typu "split" |
| 139. | Vesikari 2018 | Lancet Respir Med. 2018 May;6(5):345-356. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30108-5. Epub 2018 Apr 6. | Interwencja | Analiza dla produktów QIV (producent Sequirus) vs Fluozone TIV vs Fluozone QIV |
| 140. | Vesikari 2020 | Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2020;16:623-629 | Interwencja | Analiza dla produktu Vaxgrip |
| 141. | Wang 2016 | J Pediatric Infect Dis Soc. 2016 Jun;5(2):170-9. doi: 10.1093/jpids/piv041. | Interwencja | Analiza dla produktów FluLaval vs Fluzone |
| 142. | Wang 2017 | Expert Rev Vaccines. 2017 Nov;16(11):1155-1169. doi: 10.1080/14760584.2017.1374181. | Interwencja | Analiza dla produktu QIV (Jiangsu GDK Biotechnology Co.) vs TIV-Vic vs TIV-Yam |
| 143. | Wang 2021 | Vaccine. 2021 Jun 29;39(29):3871-3878. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.070. | Interwencja | Analiza produktu firmy Ab&b Biotech |
| 144. | Ward 2021 | Vaccine. 2021 Mar 5;39(10):1528-1533. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.004. | Interwencja | Analiza dla produktu typu Quadrivalent Virus-Like Particles Vaccine |
| 145. | Watanabe 2022 | Vaccine. 2022 Jul 29;40(31):4150-4159. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.05.060. | Interwencja | Analiza dla produktu Kitasato Daiichi Sankyo vs KLEPTOSE |
| 146. | Zerbini CAF 2017 | Brazilian journal of infectious diseases. 2017;21:63-70 | Interwencja | Analiza dla produktu Fluarix. |
| 147. | Zhang 2022 | Vaccine. 2022 Aug 12;40(34):4933-4941. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.078. | Interwencja | Analiza produktu firmy Ab&b Biotech |
| 148. | Borges M 2022 | Value in health. 2022;25:S2930 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 149. | Chang L 2020 | Open forum infectious diseases. 2020;7:S209 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 150. | EUCTR2014-001042-24-LV 2015 | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001042-24-LV . 2015. | Typ publikacji | Wpisa do rejestru badań klinicznych. Brak dodatkowych wyników |
| 151. | EUCTR2015-005482-23-DE 2016 | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005482-23-DE . 2016. | Typ publikacji | Wpisa do rejestru badań klinicznych. Brak dodatkowych wyników |
| 152. | EUCTR2019-000655-14-NL 2019 | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000655-14-NL . 2019. | Typ publikacji | Wpisa do rejestru badań klinicznych. Brak dodatkowych wyników |
| 153. | EUCTR2016-004904-74-HU 2018 | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004904-74-HU . 2018. | Typ publikacji | Wpisa do rejestru badań klinicznych. Brak dodatkowych wyników |
| 154. | Hadigal 2022 | Hum Vaccin Immunother. 2022 Nov 30;18(5):2085470. doi: 10.1080/21645515.2022.2085470. | Typ publikacji | List edytorski |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|------|--------------------|---|----------------------|---|
| 155. | Johansen 2022 | Pilot Feasibility Stud. 2022 Apr 21;8(1):87. doi: 10.1186/s40814-022-01044-w. | Typ publikacji | Uzasadnienie celu badania |
| 156. | NCT04024228 2019 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04024228 . 2019 | Typ publikacji | Wpis do rejestru badań klinicznych, badanie przerwane, brak dodatkowych wyników |
| 157. | NCT04848467 2021 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04848467 . 2021. | Typ publikacji | Wpis do rejestru badań klinicznych, badanie przerwane, brak wyników |
| 158. | NCT05048589 2021 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT05048589 . 2021. | Typ publikacji | Wpis do rejestru badań klinicznych, badanie w toku |
| 159. | Park 2022 | Arthritis and Rheumatology. 2022;74:1847-1848 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 160. | Swayze H 2019 | F1000research. 2019;8: | Typ publikacji | Protokół badania |
| 161. | Wagenhauser I 2023 | Eur Respir J. 2023 Jan 6;61(1):2201390. doi: 10.1183/13993003.01390-2022. Print 2023 Jan. | Typ publikacji | List edytorski |
| 162. | Meng 2018 | Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2018 Dec 10;39(12):1636-1641. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.12.019. | Język | Język chiński |
| 163. | Basu 2020 | J Assoc Physicians India. 2020 Jan;68(1):105. | Pozycja niedostępna. | |
| 164. | Li 2021 | Chinese journal of biologicals. 2021;34:835-842 | Pozycja niedostępna. | |

D.2. Badania wykluczone - etap II

Tabela 50.
Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap II

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---------------------|--|---------------------|--|
| 1. | Abdullahi 2021 | European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2021;258:235-239 | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |
| 2. | Adetokunboh 2019 | Hum Vaccin Immunother. 2019;15(11):2578-2589. doi: 10.1080/21645515.2019.1599677. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: zakażeni / narażeni na HIV |
| 3. | Alhendyani 2022 | PLoS One. 2022 Feb 10;17(2):e0263234. doi: 10.1371/journal.pone.0263234. | Populacja | Pracownicy ochrony zdrowia |
| 4. | Almasri 2022 | West J Nurs Res. 2022 Jun;44(6):582-597. doi: 10.1177/01939459211005710. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: cukrzyca |
| 5. | Bechini 2020 | Vaccines. 2020;8: | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: cukrzyca |
| 6. | Bekkat-Berkani 2017 | BMC Pulmonary Medicine. 2017;17: | Populacja | Pogrupa szczególnego ryzyka: COPD |
| 7. | Bersanelli M.. 2019 | Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2019;139:87-90 | Populacja | Pogrupa szczególnego ryzyka: pacjenci onkologiczni |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---------------------|--|---------------------|--|
| 8. | Bitterman . 2018 | Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;2018: | Populacja | Pogrupa szczególnego ryzyka: pacjenci onkologiczni |
| 9. | Bonanni 2017 | Hum Vaccin Immunother. 2017 Feb;13(2):359-368. doi: 10.1080/21645515.2017.1264797. | Populacja | Pogrupa szczególnego ryzyka: choroby śledziony |
| 10. | Bratton 2015 | Clinical Infectious Diseases. 2015;60:e11-e19 | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |
| 11. | Chong 2018 | Clin Infect Dis. 2018 May 17;66(11):1802-1811. doi: 10.1093/cid/cix1081. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: po transplantacji |
| 12. | Clark 2020 | Pediatr Infect Dis J. 2020 Jul;39(7):641-644. doi: 10.1097/INF.0000000000002629. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |
| 13. | Diaz-Arocutipa 2022 | Travel Med Infect Dis. 2022 May-Jun;47:102311. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102311. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: CAD |
| 14. | Dos Santos 2018 | Hum Vaccin Immunother. 2018;14(8):1853-1866. doi: 10.1080/21645515.2018.1446719. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: cukrzyca |
| 15. | Fell 2017 | BJOG. 2017 Jan;124(1):48-59. doi: 10.1111/1471-0528.14143. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |
| 16. | Foo 2020 | Pediatrics. 2020 Aug;146(2):e20200375. doi: 10.1542/peds.2020-0375. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży (wpływ na dziecko) |
| 17. | Fukuta 2019 | Heart Fail Rev. 2019 Jan;24(1):109-114. doi: 10.1007/s10741-018-9736-6. | Populacja | Pogrupa szczególnego ryzyka: niewydolność serca |
| 18. | Gallant 2022 | JBI Evidence Synthesis. 2022;20:173-180 | Populacja | Pracownicy ochrony zdrowia |
| 19. | Gertosio 2022 | Vaccine. 2022 Apr 26;40(19):2679-2695. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.03.041. | Populacja | Pacjenci z innymi niż określono chorobami towarzyszącymi |
| 20. | Giles 2019 | Hum Vaccin Immunother. 2019;15(3):687-699. doi: 10.1080/21645515.2018.1540807. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |
| 21. | Gupta 2022 | Vaccine. 2022 May 31;40(25):3433-3443. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.04.039. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: niewydolność serca |
| 22. | Harmala S. 2019 | BMJ Open. 2019;9: | Populacja | Pogrupa szczególnego ryzyka: choroba wątroby |
| 23. | Imai 2018 | PLoS One. 2018 Jun 7;13(6):e0198685. doi: 10.1371/journal.pone.0198685. eCollection 2018. | Populacja | Pracownicy ochrony zdrowia |
| 24. | Jarvis 2020 | Vaccine. 2020 Feb 11;38(7):1601-1613. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.056. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |
| 25. | Jenkin 2019 | Vaccine: X. 2019;2: | Populacja | Pracownicy ochrony zdrowia |
| 26. | Jeong 2019 | PLoS One. 2019 Aug 14;14(8):e0220910. doi: 10.1371/journal.pone.0220910. eCollection 2019. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |
| 27. | Jeong S. 2019 | PLoS ONE. 2019;14: | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--------------------------|---|---------------------|---|
| 28. | Kopsaftis 2018 | Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 26;6(6):CD002733. doi: 10.1002/14651858.CD002733.pub3. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: POCHP |
| 29. | Lai 2019 | J Clin Med. 2019 Apr 29;8(5):590. doi: 10.3390/jcm8050590. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: pacjenci z obniżoną odpornością |
| 30. | LeBras 2017 | Can J Hosp Pharm. 2017 Jan-Feb;70(1):27-34. doi: 10.4212/cjhp.v70i1.1626. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka:CVD |
| 31. | Lindsey 2019 | Lancet Infect Dis. 2019 Apr;19(4):e110-e119. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30490-0. | Populacja | Przegląd uwzględniający badania prowadzone w Afryce |
| 32. | Lorenc 2017 | BMC Health Serv Res. 2017 Nov 15;17(1):732. doi: 10.1186/s12913-017-2703-4. | Populacja | Pracownicy ochrony zdrowia |
| 33. | Macias Saint-Gerons 2021 | Vaccine. 2021 Jul 30;39 Suppl 2:B12-B26. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.048. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |
| 34. | Mulley 2018 | J Heart Lung Transplant. 2018 Jul;37(7):844-852. doi: 10.1016/j.healun.2018.03.001. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: po transplantacji |
| 35. | Nasser 2021 | Journal of Travel Medicine. 2021;27: | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |
| 36. | Nunes 2018 | Hum Vaccin Immunother. 2018 Mar 4;14(3):758-766. doi: 10.1080/21645515.2017.1345385. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |
| 37. | Okoli 2021 | Acta Obstet Gynecol Scand. 2021 Jun;100(6):997-1009. doi: 10.1111/aogs.14079. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |
| 38. | Pileggi 2015 | BMC Infectious Diseases. 2015;15: | Populacja | Pacjenci z osłabioną odpornością |
| 39. | Poudel 2019 | Open Forum Infect Dis. 2019 Apr 2;6(4):ofz159. doi: 10.1093/ofid/ofz159 | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: niewydolność serca |
| 40. | Quach 2020 | Matern Child Health J. 2020 Feb;24(2):229-240. doi: 10.1007/s10995-019-02844-y. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: kobiety w ciąży |
| 41. | Restivo 2018 | Hum Vaccin Immunother. 2018 Mar 4;14(3):724-735. doi: 10.1080/21645515.2017.1321722. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka |
| 42. | Rodrigues 2019 | Heart. 2019;: | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: niewydolność serca |
| 43. | Rodrigues 2021 | Trends Cardiovasc Med. 2021 Jul;31(5):315-320. doi: 10.1016/j.tcm.2020.06.003. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: CVD |
| 44. | Rodrigues 2021 | Trends Cardiovasc Med. 2021 Jul;31(5):315-320. doi: 10.1016/j.tcm.2020.06.003. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: CVD |
| 45. | Seal 2017 | NA | Populacja | Pracownicy ochrony zdrowia |
| 46. | Taniguchi 2021 | Influenza Other Respir Viruses. 2021 Mar;15(2):293-314. doi: 10.1111/irv.12814. Epub 2020 Sep 30. | Populacja | Przegląd ograniczony do populacji azjatyckiej |
| 47. | Vasileiou 2017 | Clin Infect Dis. 2017 Oct 15;65(8):1388-1395. doi: 10.1093/cid/cix524. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: Astma |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|-----|-----------------|--|---------------------|--|
| 48. | Vollaard 2017 | European Journal of Cancer. 2017;76:134-143 | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: leczeni chemioterapią |
| 49. | Yang 2021 | Vaccines. 2021;9:1-13 | Populacja | Przegląd ograniczony do populacji azjatyckiej |
| 50. | Yedlapati 2021 | J Am Heart Assoc. 2021 Mar 16;10(6):e019636. doi: 10.1161/JAHA.120.019636. | Populacja | Podgrupa szczególnego ryzyka: CVD |
| 51. | Coleman 2021 | Influenza Other Respir Viruses. 2021 Nov;15(6):813-823. doi: 10.1111/irv.12871. | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. Szczepionki adjuwantowe |
| 52. | Comber 2022 | Rev Med Virol. 2022 Feb 4:e2330. doi: 10.1002/rmv.2330. | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. Szczepionka wysokodawkowa |
| 53. | Corder 2020 | Viruses. 2020 Oct 20;12(10):1186. doi: 10.3390/v12101186. | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. Szczepionka uniwersalna |
| 54. | Diamond 2022 | BMC Med. 2022 Feb 10;20(1):58. doi: 10.1186/s12916-022-02269-5. | Interwencja | Brak analizy ocenianej interwencji |
| 55. | Domnich 2022 | Int J Infect Dis. 2022 Sep;122:855-863. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.048. | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. Szczepionki atenuowane i wysokodawkowe |
| 56. | Giacchetta 2022 | Influenza Other Respir Viruses. 2022 Mar;16(2):351-365. doi: 10.1111/irv.12925. | Interwencja | Brak analizy ocenianej interwencji |
| 57. | Janssen 2022 | Hum Vaccin Immunother. 2022 Nov 30;18(6):2131-166. doi: 10.1080/21645515.2022.2131166. | Interwencja | Koadministracja szczepionki przeciwko Sars_CoV-2 |
| 58. | Keitel 2019 | Vaccine. 2019 Sep 3;37(37):5535-5543. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.066. | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. Szczepionka monowalentna |
| 59. | Lansbury 2017 | Vaccine. 2017 Apr 11;35(16):1996-2006. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.02.059. | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. Szczepionka monowalentna |
| 60. | Nauta 2020 | Springer Series in Pharmaceutical Statistics. 2020;:151-160 | Interwencja | Brak analizy ocenianej interwencji |
| 61. | Nicolay 2019 | Int J Infect Dis. 2019 Aug;85S:S1-S9. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.026. | Interwencja | Brak analizy ocenianej interwencji |
| 62. | O Murchu 2022 | Rev Med Virol. 2022 Feb 2:e2331. doi: 10.1002/rmv.2331. | Interwencja | Brak analizy ocenianej interwencji |
| 63. | Rath 2020 | Pediatrics. 2020;146:29 | Interwencja | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 64. | Reilly 2022 | J Med Microbiol. 2022 Oct;71(10). doi: 10.1099/jmm.0.001606. | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. Szczepienia p/ Haemophilus influenzae typu b |
| 65. | Samson 2019 | Expert Rev Vaccines. 2019 Mar;18(3):295-308. doi: 10.1080/14760584.2019.1575734. | Interwencja | Brak analizy ocenianej interwencji |
| 66. | Wang 2020 | Journal of International Medical Research. 2020;48: | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. Szczepionka przeciwko ptasiej grypie |
| 67. | Wu 2022 | Viruses. 2022 Dec 12;14(12):2773. doi: 10.3390/v14122773. | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. Szczepionki żywe |
| 68. | Zhang 2018 | Int J Gynaecol Obstet. 2018 May;141(2):141-150. doi: 10.1002/ijgo.12394. | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. Szczepionka monowalentna |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|-----|-------------------------|---|---------------------|--|
| 69. | Boikos 2022 | Vaccines. 2022;10: | Komparator | Aktywny komparator |
| 70. | Egunsola 2021 | JAMA Netw Open. 2021 Feb 1;4(2):e2035693. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.35693. | Komparator | Porównanie różnych dawek i dróg podania szczepionek |
| 71. | Lee 2018 | Expert Rev Vaccines. 2018 May;17(5):435-443. doi: 10.1080/14760584.2018.1471989. | Komparator | aktywny komparator |
| 72. | Lee 2021 | Vaccine. 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A24-A35. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.004. | Komparator | Aktywny komparator |
| 73. | Lee 2022 | Open Forum Infectious Diseases. 2022;9:S100-S101 | Komparator | Aktywny komparator (Publikacja w formie abstraktu) |
| 74. | Leibovici Weissman 2021 | J Infect. 2021 Oct;83(4):444-451. doi: 10.1016/j.jinf.2021.08.028. | Komparator | Aktywny komparator |
| 75. | Liang 2021 | Hum Vaccin Immunother. 2021 Oct 3;17(10):3652-3661. doi: 10.1080/21645515.2021.1932218. | Komparator | Aktywny komparator |
| 76. | MacHado 2021 | Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2021;30:88-89 | Komparator | Aktywny komparator (Publikacja w formie abstraktu) |
| 77. | Mallory 2020 | Vaccine. 2020 Apr 16;38(18):3405-3410. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.015. | Komparator | aktywny komparator |
| 78. | McMenamin 2022 | Epidemiology. 2022 May 1;33(3):334-345. doi: 10.1097/EDE.0000000000001473. | Komparator | Aktywny komparator |
| 79. | Mistry 2021 | Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2021;25:29S | Komparator | Brak grupy kontrolnej (publikacja w formie abstraktu) |
| 80. | Puig-Barber 2022 | Int J Environ Res Public Health. 2022 Jan 12;19(2):818. doi: 10.3390/ijerph19020818. | Komparator | Aktywny komparator |
| 81. | Wall 2021 | Pediatrics. 2021 Jun;147(6):e2020019901. doi: 10.1542/peds.2020-019901. | Komparator | Aktywny komparator |
| 82. | Warmath 2022 | Value in Health. 2022;: | Komparator | Aktywny komparator |
| 83. | Wilkinson 2017 | Vaccine. 2017 May 15;35(21):2775-2780. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.092. | Komparator | aktywny komparator |
| 84. | Zeynali Bujani 2021 | Malays J Med Sci. 2021 Dec;28(6):20-31. doi: 10.21315/mjms2021.28.6.3. | Komparator | Aktywny komparator |
| 85. | Jiayou 2019 | European Journal of Immunology. 2019;49:1078 | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 86. | Arlegui 2020 | Drug Saf. 2020 Nov;43(11):1089-1104. doi: 10.1007/s40264-020-00984-7. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 87. | Bartoszko 2018 | Vaccine. 2018 Jun 7;36(24):3434-3444. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.049. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych (brak meta-analizy dla oceny bezpieczeństwa) |
| 88. | Behrouzi 2022 | JAMA Netw Open. 2022 Apr 1;5(4):e228873. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.8873. | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa |
| 89. | Bender 2023 | Vaccine. 2023 Jan 9;41(2):294-303. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.11.033. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|------|--------------------|---|---------------------|---|
| 90. | Bohn-Goldbaum 2022 | PLoS One. 2022 Jun 15;17(6):e0268625. doi: 10.1371/journal.pone.0268625. eCollection 2022. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 91. | Braunfeld 2022 | Vaccine. 2022 Jul 30;40(32):4339-4347. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.028. | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa |
| 92. | Buckley 2019 | Clin Microbiol Infect. 2019 Oct;25(10):1213-1225. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.030. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 93. | Caldeira 2019 | Expert Rev Vaccines. 2019 Nov;18(11):1211-1217. doi: 10.1080/14760584.2019.1690459. Epub 2019 Dec 10. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 94. | Cunningham 2019 | Influenza Other Respir Viruses. 2019 Sep;13(5):438-452. doi: 10.1111/irv.12649. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 95. | D'Angiolella 2018 | Ann Ist Super Sanita. 2018 Jan-Mar;54(1):49-57. doi: 10.4415/ANN_18_01_10. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 96. | de Boer 2017 | Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2017 Jun;17(3):249-265. doi: 10.1080/14737167.2017.1343145. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 97. | DeAntonio 2019 | Hum Vaccin Immunother. 2019;15(1):49-71. doi: 10.1080/21645515.2018.1514225. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych (brak meta-analizy dla oceny bezpieczeństwa) |
| 98. | Del Riccio 2020 | Int J Environ Res Public Health. 2020 Oct 27;17(21):7870. doi: 10.3390/ijerph17217870. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 99. | Dimova 2020 | Statistics in Biopharmaceutical Research. 2020;12:293-302 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 100. | Fens 2021 | Vaccines (Basel). 2021 Feb 2;9(2):111. doi: 10.3390/vaccines9020111. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 101. | Fung 2022 | Reprod Toxicol. 2022 Oct;113:155-169. doi: 10.1016/j.reprotox.2022.09.002. | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa |
| 102. | Gidengil 2019 | Vaccine. 2019;37:6793-6802 | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 103. | Gupta 2022 | Journal of the American College of Cardiology. 2022;79:1622 | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa (Publikacja w formie abstraktu) |
| 104. | Hansen 2021 | Vaccines (Basel). 2021 Dec 8;9(12):1452. doi: 10.3390/vaccines9121452. | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa |
| 105. | Hollingsworth 2021 | Influenza and other Respiratory Viruses. 2021;15:164-174 | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 106. | Huang 2020 | Vaccine. 2020 Feb 5;38(6):1332-1344. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.11.071. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych (brak meta-analizy dla oceny bezpieczeństwa) |
| 107. | Jaiswal 2022 | Eur J Prev Cardiol. 2022 Oct 20;29(14):1881-1892. doi: 10.1093/eurjpc/zwac152. | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|------|-----------------|---|---------------------|--|
| 108. | Jiang 2022 | Chin Med J (Engl). 2022 Oct 5;135(19):2282-2293. doi: 10.1097/CM9.0000000000002427. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 109. | Jones-Gray 2023 | Lancet Respir Med. 2023 Jan;11(1):27-44. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00266-1. | Punkty końcowe | Ocena wpływu szczepień w poprzednich sezonach na skuteczność |
| 110. | Kapoula 2022 | Diagnostics (Basel). 2022 Dec 7;12(12):3086. doi: 10.3390/diagnostics12123086. | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa |
| 111. | Kelso 2022 | Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2022;129:35-39 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 112. | Kilich 2020 | PLoS ONE. 2020;15: | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 113. | Kong 2022 | Vaccines (Basel). 2022 Apr 13;10(4):606. doi: 10.3390/vaccines10040606. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 114. | Kuznetsova 2021 | Vaccines. 2021;9: | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 115. | Lagare 2020 | Afr Health Sci. 2020 Dec;20(4):1514-1536. doi: 10.4314/ahs.v20i4.5. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 116. | Lee 2017 | Neuroepidemiology. 2017;48(3-4):103-110. doi: 10.1159/000478017. | Punkty końcowe | Przegląd skupiający się na konkretnym PK: ryzyko udaru |
| 117. | Leidner 2019 | Vaccine. 2019 Jan 7;37(2):226-234. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.056. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 118. | Li 2018 | Am J Epidemiol. 2018 Feb 1;187(2):378-388. doi: 10.1093/aje/kwx270. | Punkty końcowe | Analiza wpływu metodyki badań na oszacowania śmiertelności |
| 119. | Mannocci 2022 | Int J Environ Res Public Health. 2022 Aug 1;19(15):9425. doi: 10.3390/ijerph19159425. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 120. | McFadden 2021 | Vaccine. 2021;39:658-666 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 121. | Meng 2020 | Hum Vaccin Immunother. 2020 Apr 29;1-10. doi: 10.1080/21645515.2020.1747375. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 122. | Meng 2020 | Hum Vaccin Immunother. 2020 Nov 1;16(11):2680-2689. doi: 10.1080/21645515.2020.1747375. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 123. | Ng 2019 | J Infect Dis. 2019 Apr 19;219(10):1525-1535. doi: 10.1093/infdis/jiy720. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych (brak meta-analizy dla oceny bezpieczeństwa) |
| 124. | Norhayati 2017 | Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 17;10(10):CD010089. doi: 10.1002/14651858.CD010089.pub3. | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa |
| 125. | Okoli 2020 | Open Forum Infectious Diseases. 2020;7: | Punkty końcowe | Ocena wpływu metodyki badania na uzyskiwane wyniki dot. skuteczności szczepienia. Dostępny bardziej aktualny i obszerny przegląd |
| 126. | Okoli 2020 | PLoS One. 2020 Jun 18;15(6):e0234702. doi: 10.1371/journal.pone.0234702. eCollection 2020. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|------|-------------------------|--|---------------------|--|
| 127. | Okoli 2021 | Expert Rev Vaccines. 2021 May;20(5):585-599. doi: 10.1080/14760584.2021.1899821. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 128. | Okoli 2021 | Vaccine. 2021 Feb 22;39(8):1225-1240. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.032. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 129. | Okoli 2021 | Open Forum Infect Dis. 2021 Feb 5;8(3):ofab069. doi: 10.1093/ofid/ofab069 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 130. | Okoli 2022 | Infect Dis (Lond). 2022 Dec;54(12):861-880. doi: 10.1080/23744235.2022.2114537. | Punkty końcowe | Badanie oceniające metodologię przeglądów systematycznych dotyczących szczepionek |
| 131. | Pan 2022 | Public Health Nurs. 2022 Mar;39(2):509-516. doi: 10.1111/phn.12985. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 132. | Papp 2019 | Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2019;23:50-74 | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 133. | Parmar 2022 | Vaccines (Basel). 2022 Apr 29;10(5):700. doi: 10.3390/vaccines10050700. | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa |
| 134. | Pasquini-Descomps 2017 | Value Health. 2017 Jun;20(6):819-827. doi: 10.1016/j.jval.2016.05.005. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 135. | Puspitasari 2023 | PLoS One. 2023 Feb 9;18(2):e0281160. doi: 10.1371/journal.pone.0281160. eCollection 2023. | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa |
| 136. | Raut 2022 | PLoS One. 2022 Jan 26;17(1):e0262871. doi: 10.1371/journal.pone.0262871. eCollection 2022. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 137. | Roller-Wirnsberger 2021 | Aging Clinical and Experimental Research. 2021;33:2123-2132 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 138. | Sanftenberg 2021 | Vaccine. 2021 Jan 8;39(2):185-196. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.12.014. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 139. | Su 2022 | Am J Prev Med. 2022 Jul;63(1):121-130. doi: 10.1016/j.amepre.2022.02.008. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 140. | Subesinghe 2018 | J Rheumatol. 2018 Jun;45(6):733-744. doi: 10.3899/jrheum.170710. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 141. | Sung 2022 | J Clin Med. 2022 Aug 3;11(15):4520. doi: 10.3390/jcm11154520. | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa |
| 142. | Ting 2017 | Vaccine. 2017 Apr 4;35(15):1828-1843. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.02.044. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 143. | Tsivgoulis 2018 | J Neurol Sci. 2018 Mar 15;386:12-18. doi: 10.1016/j.jns.2018.01.007. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 144. | Udell 2013 | JAMA. 2013;310:1711-1720 | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa |
| 145. | Wang 2021 | Vaccines (Basel). 2021 May 20;9(5):529. doi: 10.3390/vaccines9050529. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 146. | Yang 2021 | Vaccines (Basel). 2021 Jan 23;9(2):79. doi: 10.3390/vaccines9020079. | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 147. | Yin 2017 | Clin Infect Dis. 2017 Sep 1;65(5):719-728. doi: 10.1093/cid/cix420. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych (brak meta-analizy dla oceny bezpieczeństwa) |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|------|---------------------------|---|---------------------|--|
| 148. | Young 2017 | Vaccine. 2017 Jan 5;35(2):212-221. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.013. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych (brak meta-analizy dla oceny bezpieczeństwa) |
| 149. | Young 2018 | J Infect Dis. 2018 Feb 14;217(5):731-741. doi: 10.1093/infdis/jix632. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 150. | Yuan 2021 | J Integr Med. 2021 Nov;19(6):503-514. doi: 10.1016/j.joim.2021.09.001. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 151. | Zangiabadian 2020 | Sci Rep. 2020 Nov 26;10(1):20656. doi: 10.1038/s41598-020-77679-7. | Punkty końcowe | Ocena specyficznych punktów końcowych dot. Bezpieczeństwa |
| 152. | Zhang 2018 | Vaccine. 2018 Jun 27;36(28):4077-4086. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.077. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 153. | Zheng 2019 | Hum Vaccin Immunother. 2019;15(1):80-90. doi: 10.1080/21645515.2018.1515454. | Punkty końcowe | Brak analizy ocenianych punktów końcowych |
| 154. | Battistoni 2022 | High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention. 2022;29:405-407 | Metodyka | Opracowanie wtórne |
| 155. | Belongia 2017 | Expert Rev Vaccines. 2017 Jul;16(7):1-14. doi: 10.1080/14760584.2017.1334554. | Metodyka | Przegląd systematyczny bez meta-analizy |
| 156. | de Lejarazu-Leonardo 2021 | Vaccines. 2021;9: | Metodyka | Konsensus (Delphi) |
| 157. | Demurtas 2020 | Ageing Res Rev. 2020 Sep;62:101118. doi: 10.1016/j.arr.2020.101118. | Metodyka | Przegląd parasolowy przeglądów systematycznych |
| 158. | Doyon-Plourde 2019 | Vaccine. 2019 May 27;37(24):3179-3189. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.051. | Metodyka | Przegląd systematyczny bez meta-analizy |
| 159. | Friedman 2019 | Vaccine. 2019 Nov 20;37(49):7213-7232. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.086. | Metodyka | Przegląd systematyczny bez meta-analizy |
| 160. | Hall 2022 | JAMA Network Open. 2022;5:E2222246 | Metodyka | Opracowanie wtórne |
| 161. | Heo 2018 | Hum Vaccin Immunother. 2018 Mar 4;14(3):744-749. doi: 10.1080/21645515.2017.1405200. | Metodyka | Przegląd systematyczny bez meta-analizy |
| 162. | Jordan 2022 | Rev Med Virol. 2022 Feb 8:e2332. doi: 10.1002/rmv.2332. | Metodyka | Przegląd systematyczny bez meta-analizy |
| 163. | Kini 2022 | Vaccine. 2022;40:1643-1654 | Metodyka | Przegląd systematyczny bez meta-analizy |
| 164. | Liao 2022 | PLoS One. 2022 Jan 25;17(1):e0262420. doi: 10.1371/journal.pone.0262420. | Metodyka | Badanie retrospektywne |
| 165. | Malosh 2018 | Vaccine. 2018 Jan 2;36(1):141-147. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.018. | Metodyka | Przegląd systematyczny bez meta-analizy |
| 166. | Maniar 2022 | Curr Cardiol Rep. 2022 Oct;24(10):1327-1335. doi: 10.1007/s11886-022-01748-8. Epub 2022 Jul 25. | Metodyka | Opracowanie wtórne niesystematyczne |
| 167. | Miller 2014 | Cell. 2014;157:294-299 | Metodyka | Opracowanie wtórne |
| 168. | Neuzil 2013 | JAMA. 2013;310:1681-1682 | Metodyka | Opracowanie wtórne |
| 169. | Nie 2022 | Expert Review of Vaccines. 2022;21:313-324 | Metodyka | Przegląd raportów dot. bezpieczeństwa |
| 170. | Orrico-Sanchez 2022 | Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2022;: | Metodyka | Przegląd systematyczny bez meta-analizy |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|------|----------------------|---|---------------------|---|
| 171. | Stacey 2020 | Journal of Infectious Diseases. 2020;222:173-175 | Metodyka | Opracowanie wtórne |
| 172. | Stuurman 2020 | Vaccine. 2020 Sep 22;38(41):6455-6463. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.063. | Metodyka | Badanie obserwacyjne |
| 173. | Stuurman 2021 | Vaccine. 2021 Jun 29;39(29):3964-3973. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.059. | Metodyka | Badanie obserwacyjne |
| 174. | Tadount 2020 | Vaccine. 2020 Jan 16;38(3):444-459. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.091. | Metodyka | Przegląd systematyczny bez meta-analizy |
| 175. | Talbot 2013 | JAMA. 2013;309:881-882 | Metodyka | Opracowanie wtórne |
| 176. | Aghajanian 2019 | Value in Health. 2019;22:S644 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 177. | Al-Abdoh 2022 | Circulation. 2022;146: | Typ publikacji | abstrakt |
| 178. | Arnott 2019 | Archives of Disease in Childhood. 2019;104:A303 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 179. | Behrouzi 2021 | Trends in Cardiovascular Medicine. 2021;31:321-322 | Typ publikacji | komentarz |
| 180. | Buchy 2020 | Int J Infect Dis. 2020 Apr;93:375-387. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.040. | Typ publikacji | Opracowanie niesystematyczne. |
| 181. | Dilokthornsakul 2022 | Value in Health. 2022;25:S367 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 182. | Doherty 2019 | European Geriatric Medicine. 2019;10:S4 | Typ publikacji | Opracowanie niesystematyczne. |
| 183. | Donzelli 2019 | International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019;16: | Typ publikacji | Opracowanie niesystematyczne. |
| 184. | Donzelli 2018 | Int J Environ Res Public Health. 2018 Sep 18;15(9):2034. doi: 10.3390/ijerph15092034. | Typ publikacji | Opracowanie niesystematyczne. |
| 185. | Donzelli 2019 | Hum Vaccin Immunother. 2019;15(9):2159-2164. doi: 10.1080/21645515.2019.1568161. | Typ publikacji | Opracowanie niesystematyczne. |
| 186. | Donzelli 2019 | Hum Vaccin Immunother. 2019;15(9):2168-2170. doi: 10.1080/21645515.2019.1605818. | Typ publikacji | Opracowanie niesystematyczne. |
| 187. | Dulek 2017 | Cancer. 2017;123:731-733 | Typ publikacji | Opracowanie niesystematyczne. |
| 188. | Fukuta 2018 | Journal of the American College of Cardiology. 2018;71: | Typ publikacji | Abstrakt |
| 189. | Hamala 2018 | BMJ Open. 2018;8: | Typ publikacji | Protokół do opracowania systematycznego |
| 190. | Hamed 2022 | Circulation. 2022;146: | Typ publikacji | Abstrakt |
| 191. | Haschler 2017 | The Lancet. 2017;390:627-628 | Typ publikacji | Opracowanie wtórne |
| 192. | Ishigami 2018 | American Journal of Kidney Diseases. 2018;71:549-550 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 193. | Katsanos. 2017 | European Stroke Journal. 2017;2:54-55 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 194. | Kpomezouen 2020 | Heart Lung and Circulation. 2020;29:S371 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 195. | Lee 2017 | Open Forum Infectious Diseases. 2017;4:S456 | Typ publikacji | Abstrakt |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|------|--------------------|---|---------------------|--|
| 196. | Lee 2019 | Open Forum Infectious Diseases. 2019;6:S966-S967 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 197. | Liu 2022 | BMJ Open. 2022 Mar 31;12(3):e054171. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054171. | Typ publikacji | Protokół |
| 198. | Lopez 2017 | J Autoimmun. 2017 Jun;80:10-27. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.011. | Typ publikacji | Rekomendacje |
| 199. | Mailand 2017 | J Neurol. 2017 Jun;264(6):1035-1050. doi: 10.1007/s00415-016-8263-4. | Typ publikacji | Praca poglądowa |
| 200. | Mallory 2018 | Open Forum Infectious Diseases. 2018;5:S572-S573 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 201. | McElhaney 2017 | Journal of Infectious Diseases. 2017;216:399-401 | Typ publikacji | Opracowanie niesystematyczne. |
| 202. | Miskulin 2019 | Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019 Nov;28(6):607-614. doi: 10.1097/MNH.0000000000000550. | Typ publikacji | Praca poglądowa |
| 203. | Mohamed 2022 | European Journal of Internal Medicine. 2022;105:122-124 | Typ publikacji | list edytorski |
| 204. | NA 2022 | American Journal of Preventive Medicine. 2022;63:874 | Typ publikacji | Sprostowanie |
| 205. | Nachbagauer 2017 | Clinical Microbiology and Infection. 2017;23:222-228 | Typ publikacji | Opracowanie niesystematyczne. |
| 206. | Nowak 2018 | Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2018;24:S39 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 207. | Okoli 2019 | Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2019;28:387-388 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 208. | Okoli 2019 | Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2019;28:449 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 209. | Okoli 2020 | Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2020;29:631 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 210. | Okoli 2020 | International Journal of Infectious Diseases. 2020;101:486 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 211. | Omer 2020 | The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8:597-608 | Typ publikacji | Opracowanie niesystematyczne. |
| 212. | Sambala 2021 | South African Medical Journal. 2021;111:206-207 | Typ publikacji | Abstrakt / Cochrane Corner |
| 213. | Snowden2017 | BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2017;124:60 | Typ publikacji | Praca poglądowa |
| 214. | Tan 2020 | Infectious Diseases in Clinical Practice. 2020;28:e75 | Typ publikacji | list edytorski |
| 215. | Thokagevistik 2018 | Value in Health. 2018;21:S149-S150 | Typ publikacji | Abstrakt |
| 216. | Vardeny 2017 | European Heart Journal. 2017;38:334-337 | Typ publikacji | Edytorial |
| 217. | Yedlapati 2020 | Circulation. 2020;142: | Typ publikacji | Abstrakt |
| 218. | Cheng 2020 | Ageing Res Rev. 2020 Sep;62:101124. doi: 10.1016/j.arr.2020.101124. | Pozostałe | Dostępny bardziej aktualny przegląd systematyczny w tym obszarze |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|------|---------------------|--|---------------------|--|
| 219. | Darvishian 2017 | Lancet Respir Med. 2017 Mar;5(3):200-211. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30043-7. Epub 2017 Feb 9. | Pozostałe | Dostępny bardziej aktualny przegląd systematyczny w tym obszarze |
| 220. | Demicheli 2018 | Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;2018: | Pozostałe | Dostępny bardziej aktualny przegląd systematyczny w tym obszarze |
| 221. | Feng 2018 | Am J Epidemiol. 2018 Feb 1;187(2):389-397. doi: 10.1093/aje/kwx251. | Pozostałe | Dostępny bardziej aktualny przegląd systematyczny w tym obszarze |
| 222. | Jefferson 2018 | Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2(2):CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub5. | Pozostałe | Dostępny bardziej aktualny przegląd systematyczny w tym obszarze |
| 223. | Kalligeros 2020 | Vaccine. 2020 Mar 23;38(14):2893-2903. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.049. | Pozostałe | Dostępny bardziej aktualny przegląd systematyczny w tym obszarze |
| 224. | Okoli 2020 | Open Forum Infect Dis. 2020 May 21;7(7):ofaa177. doi: 10.1093/ofid/ofaa177 | Pozostałe | Dostępny bardziej aktualny przegląd systematyczny w tym obszarze |
| 225. | Ramsay 2019 | BMC Med. 2019 Jan 10;17(1):9. doi: 10.1186/s12916-018-1239-8. | Pozostałe | Dostępny bardziej aktualny przegląd systematyczny w tym obszarze |
| 226. | Bekkat-Berkani 2017 | BMC Pulm Med. 2017 May 3;17(1):79. doi: 10.1186/s12890-017-0420-8. | Dupl kat | |
| 227. | Belongia 2017 | Expert Rev Vaccines. 2017 Jul;16(7):1-14. doi: 10.1080/14760584.2017.1334554. | Dupl kat | |
| 228. | Bitterman 2018 | Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2(2):CD008983. doi: 10.1002/14651858.CD008983.pub3. | Dupl kat | |
| 229. | Cheng 2020 | Ageing Res Rev. 2020 Sep;62:101124. doi: 10.1016/j.arr.2020.101124. | Dupl kat | |
| 230. | Demicheli 2018 | Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2(2):CD001269. doi: 10.1002/14651858.CD001269.pub6. | Dupl kat | |
| 231. | Demicheli 2018 | Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;2018: | Dupl kat | |
| 232. | Demurtas 2020 | Ageing Res Rev. 2020 Sep;62:101118. doi: 10.1016/j.arr.2020.101118. | Dupl kat | |
| 233. | Foo 2020 | Pediatrics. 2020 Aug;146(2):e20200375. doi: 10.1542/peds.2020-0375. | Dupl kat | |
| 234. | Harmala 2018 | BMJ Open. 2018 Mar 16;8(3):e018223. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018223. | Dupl kat | |
| 235. | Harmala 2019 | BMJ Open. 2019 Sep 6;9(9):e031070. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031070. | Dupl kat | |
| 236. | Imai 2018 | PLoS One. 2018 Jun 7;13(6):e0198685. doi: 10.1371/journal.pone.0198685. | Dupl kat | |
| 237. | Jefferson 2018 | Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2(2):CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub5. | Dupl kat | |
| 238. | Jefferson 2018 | Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2(2):CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub5. | Dupl kat | |

| Lp. | Akronim | Bibliografia | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia |
|------|--------------------|---|---------------------|-----------------------|
| 239. | Jeong 2019 | PLoS One. 2019 Aug 14;14(8):e0220910. doi: 10.1371/journal.pone.0220910. | Dupl kat | |
| 240. | Norhayati 2017 | Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 17;10(10):CD010089. doi: 10.1002/14651858.CD010089.pub3. | Dupl kat | |
| 241. | O Murchu 2022 | Rev Med Virol. 2022 Feb 2:e2331. doi: 10.1002/rmv.2331. | Dupl kat | |
| 242. | Pileggi 2015 | BMC Infectious Diseases. 2015;15: | Dupl kat | |
| 243. | Poudel 2019 | Open Forum Infect Dis. 2019 Apr 2;6(4):ofz159. doi: 10.1093/ofid/ofz159 | Dupl kat | |
| 244. | Ramsay 2019 | BMC Med. 2019 Jan 10;17(1):9. doi: 10.1186/s12916-018-1239-8. | Dupl kat | |
| 245. | Rodrigues 2020 | Heart. 2020 Mar;106(5):350-357. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315193. | Dupl kat | |
| 246. | Vasileiou 2017 | Clin Infect Dis. 2017 Oct 15;65(8):1388-1395. doi: 10.1093/cid/cix524. | Dupl kat | |
| 247. | Brombacher 2021 | Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2021 Apr;161:42-49. doi: 10.1016/j.zefq.2021.01.007. | Język | język niemiecki |
| 248. | Rezaei-Tavabe 2022 | Journal of Isfahan Medical School. 2022;39:934-943 | Język | język perski |
| 249. | Ramsay 2017 | BMC Med. 2017 Aug 21;15(1):159. doi: 10.1186/s12916-017-0919-0. | Publ kacja wycofana | |
| 250. | Ramsay 2017 | BMC Med. 2017 Aug 21;15(1):159. doi: 10.1186/s12916-017-0919-0. | Publ kacja wycofana | |

Aneks E. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych

Van de Witte 2018 [59]

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, zaprojektowane w celu oceny odpowiedzi immunologicznej oraz bezpieczeństwa 4- i 3-walentnej szczepionki przeciwko grypie w populacji osób dorosłych (w wieku ≥ 18 do ≤ 60 lat oraz w wieku ≥ 61 lat)

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | | |
|--|---|----------------------|----------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek >18 lat w dniu szczepienia; 2. Stabilny stan zdrowia. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Znana nadwrażliwość na którykolwiek komponent szczepionki; 2. Syndrom Guillain Barre w wywiadzie; 3. Zastosowanie jakiegokolwiek szczepienia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub szczepienia przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 4. Obniżona odporność; 5. Nadużywanie narkotyków, a alkoholu lub inne zachowania w wywiadzie, które zdaniem badacza uniemożliwiają uczestnictwo w badaniu; 6. Stosowanie terapii wpływającej na odporność w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania. | | |
| Oceniane punkty końcowe | | | |
| Immunogenność, profil bezpieczeństwa | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Cecha populacji | QIV | TIV _(Vic) | TIV _(Yam) |
| Liczba pacjentów | 1538 | 221 | 221 |
| Wiek, średnia (SD) | 55,9 (17,6) | 55,4 (18,0) | 55,0 (17,6) |
| Grupa wiekowa, [%] | 18-60 | 50 | 51 |
| | ≥ 61 | 50 | 49 |
| Mężczyźni, [%] | 43 | 45 | 43 |
| Rasa biała, [%] | 99 | 100 | 100 |
| Interwencja i komparator | | | |
| Schemat badania | QIV vs TIV _(Vic) vs TIV _(Yam) | | |
| Interwencje | QIV (Influvac Tetra) vs TIV ze szczepem B linii Victoria vs TIV ze szczepem B linii Yamagaya Jedna dawka domięśniowo 0,5 ml, zawierająca 15 µg hemaglutyniny dla każdego szczepu wirusa | | |
| Kointerwencje | nd | | |
| Okres obserwacji po zakończonym leczeniu | Skuteczność i bezpieczeństwo: 7 i 22 dni Bezpieczeństwo (SAE oraz nowe choroby przewlekłe): do 183 dni | | |

| Van de Witte 2018 [59] | |
|---|---|
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | IIA |
| Randomizacja | Poprawna, z wykorzystaniem IWRS |
| Ukrycie kodu alokacji | Poprawne (IWRS) |
| Zaslepienie | Podwójne (zaslepienie osoby poddane szczepieniu oraz badacze) – prawidłowe wykonanie (identyczne ampułko-strzykawki) |
| Utrata z badania | <p>QIV: 8/1538 (0,5%), opis prawidłowy (2 – wycofanie zgody, 3 – AE, 2 – utrata w okresie obserwacji, 1 – czynniki administracyjne)</p> <p>TIV(Vic): 1/221 (0,5%), opis prawidłowy (1 – wycofanie zgody)</p> <p>TIV(Yam): 2/221 (0,9%), opis prawidłowy (1 – wycofanie zgody, 1 – utrata w okresie obserwacji)</p> |
| Metody implementacji danych utraconych | bd |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Dziennik domowy w okresie 7 dni po szczepieniu. Po okresie 7 dni zadano ogólne pytania dotyczące wszystkich niedogodności po szczepieniu. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowano do końca trwania badania. |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Analiza pierwszorzędowa: <i>non-inferiority</i> Analiza drugorzędowa: <i>superiority</i> |
| Metoda analizy wyników | PP/mITT |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Belgia, Niemcy, Węgry, Łotwa, Litwa) |
| Sponsor badania | Abbott Biologicals B.V. i Mylan |

| Esposito 2022 [60] | |
|---|--|
| Randomizowane, potrójnie zaslepienie badanie III fazy oceniające skuteczność, immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanej 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie (QIV) u małych dzieci | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
| <ol style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni w wieku od 6 do 35 miesięcy; Stabilny stan zdrowia oceniony przez badacza; Osoby z przewlekłymi schorzeniami mogły być włączone do badania, o ile objawy tych schorzeń były pod kontrolą; Dopuszczano osoby stosujące wcześniej leki przeciw przewlekłym schorzeniom o ile w ciągu 3 mies. przed włączeniem stosowano stałe dawki tych leków W przypadku pacjentów mających 6-24mies. w trakcie 1. wizyty: niezbędne urodzenie w ≥ 37 tyg. ciąży oraz masa ciała $\geq 2,5$ kg | <ol style="list-style-type: none"> Jakiegokolwiek szczepienie przeciwko grypie w przeszłości; Zdiagnozowana laboratoryjnie grypa w przeszłości; Jakiegokolwiek szczepionka (w tym rutynowe szczepionki dla dzieci) zastosowana w ciągu ostatnich 28dni; Zespół Guillain Barre w wywiadzie, Podanie leków immunosupresyjnych przez >14 dni w ciągu ostatnich 3 miesięcy (dopuszczano leczenie kortykosteroidami stosowanymi miejscowo); Podawanie immunoglobulin i/lub jakiegokolwiek produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy; Podawanie leków cytotoksycznych, chemioterapii przeciwnowotworowej lub radioterapii; trwająca terapia aspiryną; jakiegokolwiek potwierdzony lub podejrzany stan immunosupresyjny lub niedobór odporności; oraz przeszczepianie narządów litych lub szpiku kostnego/komórek macierzystych w wywiadzie. |
| Oceniane punkty końcowe | |
| Immunogenność, potwierdzone zachorowania na grypę, profil bezpieczeństwa | |

| Esposito 2022 [60] | | | |
|---|--|----------------------------|--------------------------------|
| Charakterystyka populacji | | | |
| Cecha populacji | QIV | Szczepienie kontrolne (CV) | Ponowne szczepienie QIV (QIV2) |
| Liczba pacjentów | 1009 | 998 | 334 |
| Wiek w mies., średnia (SD) | 19,4 (8,1) | 19,6 (8,3) | 19,9 (7,9) |
| Grupa wiekowa, [%] | 6-11 mies. | 20 | 18 |
| | 12-18 mies. | 29 | 26 |
| | 19-24 mies. | 21 | 24 |
| | 25-35 mies. | 30 | 31 |
| Mężczyźni, [%] | 49 | 50 | 42 |
| Rasa biała, [%] | 74 | 73 | 99 |
| Interwencja i komparator | | | |
| Schemat badania | QIV vs CV; QIV vs QIV2 | | |
| Interwencje | Dwie dawki QIV (0,5 ml na dawkę; Influvac Tetra, Abbott) lub szczepionki kontrolnej (0,25-0,5 ml na dawkę); obie zostały podane domięśniowo w odstępie około 28-33 dni. Uczestnicy, którzy zostali ponownie zaszczepieni jedną dawką QIV w 2. roku | | |
| Kointerwencje | nd | | |
| Okres obserwacji po zakończonym leczeniu | Skuteczność: 28-33 dni, Bezpieczeństwo: 6-8 mies. | | |
| Metodyka | | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | II A | | |
| Randomizacja | Poprawna z wykorzystaniem scentralizowanego systemu elektronicznego. Przeprowadzono stratyfikację ze względu na grupy wiekowe pacjentów (6-11, 12-18, 19-24 i 25-36 mies.) | | |
| Ukrycie kodu alokacji | Poprawne (IRT) | | |
| Zaślepienie | Potrójnie (zaślepienie osoby poddane szczepieniu, badacze oraz osoby analizujące wyniki) | | |
| Utrata z badania | QIV (23/1009, 2%): (wycofanie zgody – 14; naruszenie protokołu – 2; zdarzenia niepożądane – 1; powody administracyjne – 1; utrata podczas okresu obserwacji – 5) CV (23/998, 2%): (wycofanie zgody – 9; naruszenie protokołu – 2; zdarzenia niepożądane – 1; powody administracyjne – 1; utrata podczas okresu obserwacji – 10) | | |
| Metody implementacji danych utraconych | bd | | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Dzienniczek uczestnika, raportowanie zdarzeń niepożądanych (AE) w miejscu wstrzyknięcia oraz ogólnoustrojowych działań niepożądanych w ciągu 7 dni po każdym szczepieniu. | | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Analiza pierwszorzędowa: Superiority | | |
| Metoda analizy wyników | ITT, mITT | | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (56 ośrodki w Europie i Azji) | | |
| Sponsor badania | Abbott Biologicals B.V. i Viatrix | | |

Pepin 2021 [62]

Randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie III fazy porównujące immunogenność i bezpieczeństwo wysokodawkowej 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie z 4-walentną szczepionką przeciwko grypie w standardowej dawce u osób w wieku ≥ 60 lat

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | | | |
|--|--|------------|------------------|-----|
| 1. Wiek ≥ 60 lat; 2. Stabilny stan zdrowia umożliwiający uczestniczenie w wyznaczonych wizytach. | 7. Stosowanie jakiejkolwiek szczepionki przeciwko grypie w ciągu 6 mies. lub innych szczepionek w przebiegu 28 dni przed włączeniem do badania 8. Ciąża, karmienie piersią lub wiek rozrodzony bez stosowania skutecznej antykoncepcji lub abstynencji; 9. Otrzymanie globulin odpornościowych, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy; 10. Znany lub podejrzewany niedobór odporności lub otrzymanie terapii immunosupresyjnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; 11. Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników szczepionki lub wystąpienie w przeszłości reakcji zagrażającej życiu spowodowanej substancją występującą w szczepionce; 12. Nadużywanie a alkoholu; 13. Występowanie trombocytopenii lub skazy krwiotocznej; 14. Przewlekła choroba mogąca zaburzyć wyniki badania; 15. Umiarkowana lub ciężka, ostra choroba lub choroba przebiegająca z gorączką w dniu szczepienia | | | |
| Oceniane punkty końcowe | | | | |
| Immunogenność, profil bezpieczeństwa | | | | |
| Charakterystyka populacji | | | | |
| Cecha populacji | IIV4-HD | IIV4-SD | Wszyscy pacjenci | |
| Liczba pacjentów | 774 | 765 | 1539 | |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 66,6 (5,8) | 66,6 (6,1) | 66,6 (6,0) | |
| Grupa wiekowa; w latach [%] | <65 | 49 | 50 | 49 |
| | ≥ 65 | 51 | 50 | 51 |
| | 65 do <75 | 39 | 36 | 38 |
| | ≥ 75 | 12 | 14 | 13 |
| | ≥ 75 do <85 | 12 | 13 | 12 |
| | ≥ 85 | 0,4 | 0,9 | 0,6 |
| Mężczyźni, [%] | 50 | 49 | 50 | |
| Rasa biała, [%] | 98 | 99 | 98 | |
| Interwencja i komparator | | | | |
| Schemat badania | IIV4-HD vs IIV4-SD | | | |
| Interwencje | IIV4-HD (Fluzone) – inaktywowana 4-walentna szczepionka przeciwko grypie zawierająca 60 μg HA dla każdego z czterech szczepów grypy zawartych w szczepionce. IIV4-SD (Influvac Tetra) – podjednostkowa 4-walentna szczepionka przeciwko grypie, zawierająca 15 μg HA na każdy szczep grypy. | | | |
| Kointerwencje | bd | | | |
| Okres obserwacji po zakończonym leczeniu | Czas trwania badania wyniósł około 6 miesięcy, włączając w to obserwację bezpieczeństwa | | | |
| Metodyka | | | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | II A | | | |

| Pepin 2021 [62] | |
|---|--|
| Randomizacja | Poprawna; z wykorzystaniem interaktywnej metody permutowanych bloków. Stratyfikacja pacjentów ze względu na wiek (60-64 i ≥65 lat) |
| Ukrycie kodu alokacji | Poprawne (IRT) |
| Zaślepienie | Podwójne – zmodyfikowane (zaślepienie osoby poddanej badaniu oraz badacz, ale osoba podająca szczepionkę nie była zaślepiena) |
| Utrata z badania | IIV4-HD: 5/774, 0,6% (wycofanie zgody – 4; zdarzenia niepożądane – 1) IIV4-SD: 6/765, 0,8% (wycofanie zgody – 4; naruszenie protokołu – 2) |
| Metody implementacji danych utraconych | bd |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Dzienniczek uczestnika – uczestnicy zapisywali informacje o reakcjach do dnia 7, poważne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu zapisywane były do dnia 28. Uczestnicy kontynuowali zbieranie informacji na temat bezpieczeństwa do 180 dnia. |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Analiza pierwszorzędowa: Superiority |
| Metoda analizy wyników | PP, mITT |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (17 ośrodków w Belgii, Francji, Niemczech, Włoszech, Polsce i Holandii) |
| Sponsor badania | Sanofi Pasteur |

Vesikari 2020 [61]

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III oceniające immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanej 4-walentnej szczepionki (QIV) w porównaniu z 3-walentną szczepionką (TIV) u dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> Wiek: 3-17 lat Stabilny stan zdrowia | <ol style="list-style-type: none"> Występowanie gorączki lub ostrej infekcji w dniu pierwszego szczepienia; Uczulenie na którykolwiek składnik szczepionki; Poważna reakcja niepożądana na jakąkolwiek szczepionkę przeciwko grypie w wywiadzie; Zespół Guillain Barre w wywiadzie; Otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki przeciwko grypie lub potwierdzone laboratoryjnie zakażenie grypą w ciągu 6 miesięcy od włączenia do nadania; Potwierdzony lub podejrzewany stan immunosupresyjny lub niedobór odporności; Przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; Występowanie jakichkolwiek stanów, które w opinii badacza mogą zakłócić działanie szczepionki (w tym np. krwawienie, zaburzenia i ostre lub postępujące klinicznie istotne zaburzenia płucne, nieprawidłowości czynnościowe układu sercowo-naczyniowego, wątroby lub nerek) |

Oceniane punkty końcowe

Immunogenność, profil bezpieczeństwa

| Charakterystyka populacji | | | |
|-----------------------------|-----------|--------------------|--------------------|
| Cecha populacji | QIV | TIV _{Vic} | TIV _{Yam} |
| Liczba pacjentów | 402 | 404 | 394 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 7,4 (4,0) | 7,7 (3,9) | 7,6 (3,9) |
| Grupa wiekowa, 3-8 lat | 67 | 66 | 66 |

| Vesikari 2020 [61] | | | | |
|--|---|----|----|----|
| [%] | 9-17 lat | 33 | 34 | 34 |
| Mężczyźni, [%] | | 52 | 49 | 55 |
| Rasa biała, [%] | | 99 | 99 | 99 |
| Interwencja i komparator | | | | |
| Schemat badania | QIV vs TIV _(Vic) vs TIV _(Yam) | | | |
| Interwencje | QIV (Influvac Tetra), TIV szczepem B z linii Victoria (TIV(Vic)) lub TIV szczepem B z linii Yamagata (TIV(Yam)) | | | |
| Kointerwencje | nd | | | |
| Okres obserwacji po zakończonym leczeniu | Immunogenność – do 29 (pacjenci „primed” ^a) lub 57 dnia (pacjenci „unprimed” ^a) Bezpieczeństwo – do 7 dni od szczepienia i do 6 miesięcy (w ogólnej ocenie bezpieczeństwa) | | | |
| Metodyka | | | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | II A | | | |
| Randomizacja | Poprawna (randomizacja 1:1:1 z wykorzystaniem scentralizowanego systemu elektronicznego). Pacjentów stratyfikowano 2:1 wg wieku (3-8 oraz 9-17 lat) | | | |
| Ukrycie kodu alokacji | Poprawne (system interaktywnych odpowiedzi) | | | |
| Zaślepienie | Podwójne (zaślepienie pacjentów i badaczy: strzykawki o identycznym wyglądzie pakowane w jednakowych proporcjach) | | | |
| Utrata z badania | QIV: 3/402 (<1%); wycofanie zgody – 2; utrata w trakcie okresu obserwacji – 1 TIV _(Vic) : 1/404 (<1%); utrata w trakcie okresu obserwacji – 1 TIV _(Yam) : 1/394 (<1%); wycofanie zgody – 1 | | | |
| Metody implementacji danych utraconych | bd | | | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Dzienniczek uczestnika – wszystkie reakcje były zapisywane do 7 dni po szczepieniu. Niezamierzone zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zapisywano do 29 dnia. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, nowe choroby przewlekłe oraz zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu rejestrowane było do 6 miesięcy. | | | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Analiza pierwszorzędowa: Non-inferiority Analiza drugorzędowa: Superiority | | | |
| Metoda analizy wyników | PP, ITT, mITT | | | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (28 ośrodków w Estonii, Finlandii, Niemczech, na Węgrzech, Litwie i w Polsce) | | | |
| Sponsor badania | Abbott Biologicals B.V. and Mylan | | | |

TIV_(Vic) – 3-walentna szczepionka; szczep B z linii Wiktorii; TIV_(Yam) – 3-walentna szczepionka; szczep B z linii Yamagata

a) Pacjenci „unprimed”, wg opisu były to dzieci w wieku 3-8 lat, które nie otrzymywały wcześniej szczepienia przeciwko grypie (pełnych dwóch dawek); pacjenci „primed” to pozostali pacjenci (wiek ≥9lat i <9 lat i otrzymanie co najmniej 2 dawek szczepionki przeciwko grypie).

Tabela 51.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Van de Witte 2018 na podstawie Cochrane Handbook

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|---|--|---|
| Szczegóły badania | | |
| Referencja | Van de Witte 2018 | |
| Projekt badania | | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją | |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | | |
| Interwencja | QIV | Komparator: TIV |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | | Immunogenność |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | | Nie gorsza odpowiedź im 95% CI dla średnich wsk: (HI GMR <1; p <0,0001) |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | | |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) | |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) | |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): | | |
| <input type="checkbox"/> | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem | |
| <input type="checkbox"/> | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy | |
| <input type="checkbox"/> | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania | |
| Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) | | |
| <input type="checkbox"/> | Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania | |
| <input type="checkbox"/> | Protokół badania | |
| <input type="checkbox"/> | Plan analizy statystycznej (SAP) | |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) | |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) | |
| <input type="checkbox"/> | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) | |
| <input type="checkbox"/> | Abstrakty konferencyjne dot. badania | |
| <input type="checkbox"/> | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) | |
| <input type="checkbox"/> | Wniosek do komisji etyki badań | |
| <input type="checkbox"/> | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) | |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja z badaczem | |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja ze sponsorem | |
| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | | <u>I</u> |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? | Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS | <u>I</u> |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami | <u>N</u> |
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | Badanie podwójnie zaślepienie, identyczne interwencje | <u>N</u> |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była | | <u>N</u> |

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

przydzielona pacjentowi w trakcie badania?

2.3. **Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:** Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?

-

ND

2.4. **Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:** Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?

-

ND

2.5. **Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:** Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?

-

ND

2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?

Brak szczegółowych informacji na temat metody analizy wyników – wykorzystano podejście per protocol oraz mITT

BI

2.7. **Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:** Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?

Brak istotnego wpływu na wyniki. Analizę przeprowadzono dla pacjentów, dla których wyniki były dostępne

N

Ocena ryzyka błędu

-

Niskie

DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?

Niska utrata z badania 11/1980 (0,6%), opis prawidłowy

I

3.2. **Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:** Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?

-

ND

3.3. **Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:** Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?

-

ND

3.4. **Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:** Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?

-

ND

Ocena ryzyka błędu

-

Niskie

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?

Immunogenność oceniana jako średnie geometryczne stosunki hamowania hemaglutyniny oznaczane obiektywnie, laboratoryjnie

N

4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?

Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób

N

4.3. **Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:** Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?

Brak informacji

BI

4.4. **Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:** Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą

Brak zaślepienia laboranta wykonującego pomiar nie ma wpływu na ocenę, obiektywny punkt końcowy

N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

interwencję otrzymuje uczestnik badania?

4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?

-

ND

Ocena ryzyka błędu

-

Niskie

DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?

Ocenę punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z protokołem i zasadami wykorzystywanymi powszechnie w badaniach klinicznych. Oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano zgodnie z protokołem po 22 dniach od szczepienia.

I

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zarówno dla całej populacji jak i w poszczególnych podgrupach.

N

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

Pomiar punktów końcowych dotyczących immunogenności był obiektywny (testy laboratoryjne)

N

Ocena ryzyka błędu

Niskie

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Tabela 52.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Esposito 2022 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Esposito 2022

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

QIV

Komparator:

CV

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Efektywność

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Ryzyko względne oszacowane proporcjonalnych zagrożeń

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
 do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|---|---|----------------------------------|
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | | <u>I</u> |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? | Randomizacja komputerowa | <u>I</u> |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami | <u>N</u> |
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | | <u>N</u> |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | Badanie podwójnie zaślepienie, identyczne interwencje | <u>N</u> |
| 2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | - | ND |
| 2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | - | ND |
| 2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | - | ND |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | Brak szczegółowych informacji na temat metody analizy wyników | BI |
| 2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | Brak istotnego wpływu na wyniki | <u>N</u> |
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|---|---|-----------|
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | Niska utrata z badania, opis prawidłowy | <u>I</u> |
| 3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | - | ND |
| 3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | wykazanie bezwzględnej skuteczności w zapobieganiu objawowym zakażeniom grypą spowodowanym dowolnym krążącym szczepem grypy sezonowej. | <u>N</u> |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób | <u>N</u> |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Badacze i strony odpowiedzialne za ocenę punktów końcowych badania oraz przegląd/analizę danych badania nie wiedzieli o przypisaniu do leczenia. | <u>N</u> |
| 4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | - | <u>ND</u> |
| 4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | | |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane? | Ocenę punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z protokołem i zasadami wykorzystywanymi powszechnie w badaniach klinicznych. | <u>I</u> |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z... | | |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zarówno dla całej populacji jak i w poszczególnych podgrupach. | <u>N</u> |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych? | Pomiar punktów końcowych dotyczących efektywności był obiektywny. | <u>N</u> |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|---|--------|
| Ocena ryzyka błędu | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie | |

Tabela 53.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Pepin 2021 na podstawie Cochrane Handbook

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|---|--|----------------------------------|
| Szczegóły badania | | |
| Referencja | Pepin 2021 | |
| Projekt badania | | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją | |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | | |
| Interwencja | IIV4-HD | |
| Komparator: | IIV4-SD | |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | Immunogenność | |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | Po szczepieniu GMT były każdego szczepu i w każ bledem typu I 0,025 po pr | |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | | |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) | |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) | |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): | | |
| <input type="checkbox"/> | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem | |
| <input type="checkbox"/> | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy | |
| <input type="checkbox"/> | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania | |
| Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) | | |
| <input type="checkbox"/> | Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania | |
| <input type="checkbox"/> | Protokół badania | |
| <input type="checkbox"/> | Plan analizy statystycznej (SAP) | |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) | |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) | |
| <input type="checkbox"/> | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) | |
| <input type="checkbox"/> | Abstrakty konferencyjne dot. badania | |
| <input type="checkbox"/> | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) | |
| <input type="checkbox"/> | Wniosek do komisji etyki badań | |
| <input type="checkbox"/> | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) | |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja z badaczem | |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja ze sponsorem | |
| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | | <u>I</u> |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? | Randomizacja metodą permutowanych bloków z zastosowaniem techn ki interaktywnych odpowiedzi (IRT) | <u>I</u> |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami | <u>N</u> |
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|--|--|----------|
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | | <u>N</u> |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | Badanie podwójnie zaślepienie, identyczne interwencje | <u>N</u> |
| 2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | - | ND |
| 2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | - | ND |
| 2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | - | ND |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | Brak szczegółowych informacji na temat metody analizy wyników | BI |
| 2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | Brak istotnego wpływu na wyniki. Analizę przeprowadzono dla pacjentów, dla których wyniki były dostępne | <u>N</u> |
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | Niska utrata z badania, opis prawidłowy | <u>I</u> |
| 3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | - | ND |
| 3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Immunogenność oceniana jako porównanie miana inhibicji hemaglutynacji (HAI) (Ab) uzyskanych w dniu 28 | <u>N</u> |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób | <u>N</u> |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą | Personel badawczy, który zbierał dane dotyczące bezpieczeństwa, personel laboratoryjny, który analizował próbkę krwi | <u>N</u> |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|--|---|--------|
| interwencję otrzymuje uczestnik badania? | i uczestnicy nie wiedzieli, który produkt został podany. | |
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | - | ND |
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | | |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane? | Ocenę punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z protokołem i zasadami wykorzystywanymi powszechnie w badaniach klinicznych. | I |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z... | | |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zarówno dla całej populacji jak i w poszczególnych podgrupach. | N |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych? | Pomiar punktów końcowych dotyczących immunogenności był obiektywny (testy laboratoryjne) | N |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie | | |

Tabela 54.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Vesikari 2020 na podstawie Cochrane Handbook

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|---|--|
| Szczegóły badania | |
| Referencja | Vesikari 2020 |
| Projekt badania | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | |
| Interwencja | QIV Komparator: TIV |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | Immunogenność |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | Nie gorszą immunogeniczność szczepów górna granica i wyższości. |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) |

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł **uzyskano**, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|---|---|----------------------------------|
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | | <u>I</u> |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? | Randomizacja komputerowa (IXRS) | <u>I</u> |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami | <u>N</u> |
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | | <u>N</u> |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | Badanie podwójnie zaślepienie, identyczne interwencje | <u>N</u> |
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | - | ND |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | - | ND |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | - | ND |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | Brak szczegółowych informacji na temat metody analizy wyników | BI |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | Brak istotnego wpływu na wyniki. Analizę przeprowadzono dla pacjentów, dla których wyniki były dostępne | <u>N</u> |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|---|--|----------|
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | Niska utrata z badania, opis prawidłowy | <u>I</u> |
| 3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | - | ND |
| 3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Immunogenność oceniana mianami poszczepiennymi HI, VN i NI | <u>N</u> |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób | <u>N</u> |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Brak informacji | BI |
| 4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Brak zaślepienia laboranta wykonującego pomiar nie ma wpływu na ocenę, obiektywny punkt końcowy | <u>N</u> |
| 4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | - | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | | |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane? | Ocenę punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z protokołem i zasadami wykorzystywanymi powszechnie w badaniach klinicznych. Oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano zgodnie z protokołem po 29 dniach od szczepienia. | <u>I</u> |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z... | | |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zarówno dla całej populacji jak i w poszczególnych | <u>N</u> |

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

5.3 ... wielu możliwych analiz danych? podgrupach.
Pomiar punktów końcowych dotyczących immunogenność był obiektywny N

Ocena ryzyka błędu

Niskie

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie

Aneks F. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych opracowań wtórnych

Tabela 55.
Ocena AMSTAR 2 odnalezionych przeglądów systematycznych

| Badanie | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 | P7 | P8 | P9 | P10 | P11 | P12 | P13 | P14 | P15 | P16 | Ocena pewności ogólnej ^a przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II | | |
|-----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|-----|--|---|----------------------------|
| Minozzi 2022 [63] | T | T | T | T | T | T | T | T | T | BBNR | T | T | BBNR | T | T | T | N | T | Niskiej jakości |
| Boddington 2021 [64] | T | T | T | T | T | T | N | T | BBR | T | N | BBR | T | T | T | T | N | T | Krytycznie niskiej jakości |
| Demicheli 2018 [65] | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | Wysokiej jakości |
| Rondy 2017 [66] | N | N | T | N | T | N | T | T | BBR | N | N | BBR | T | N | N | T | N | T | Krytycznie niskiej jakości |

a) Rating overall confidence: high, moderate, low, critically low.

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBR – brak badań randomizowanych; BBNR – brak badań bez randomizacji.

Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

Aneks G. Formularze do oceny wiarygodności dowodów naukowych

G.1. Badania kliniczne RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 56.
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|---|--|----------------------------------|
| Szczegóły badania | | |
| Referencja | <input type="text"/> | |
| Projekt badania | | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją | |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | | |
| Interwencja | <input type="text"/> | Komparator: <input type="text"/> |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | | <input type="text"/> |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | | <input type="text"/> |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | | |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) | |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) | |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): | | |
| <input type="checkbox"/> | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem | |
| <input type="checkbox"/> | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy | |
| <input type="checkbox"/> | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania | |
| Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) | | |
| <input type="checkbox"/> | Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania | |
| <input type="checkbox"/> | Protokół badania | |
| <input type="checkbox"/> | Plan analizy statystycznej (SAP) | |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) | |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) | |
| <input type="checkbox"/> | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) | |
| <input type="checkbox"/> | Abstrakty konferencyjne dot. badania | |
| <input type="checkbox"/> | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) | |
| <input type="checkbox"/> | Wniosek do komisji etyki badań | |
| <input type="checkbox"/> | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) | |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja z badaczem | |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja ze sponsorem | |
| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | | T / PT / PN / N / BI |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|---|---------------------------------------|
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? | T / PT / PN / N / BI |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | T / PT / PN / N / BI |
| Ocena ryzyka błędu | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | T / PT / PN / N / BI |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | T / PT / PN / N / BI |
| 2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | ND / T / PT / PN / N / BI |
| 2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | ND / T / PT / PN / N / BI |
| 2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | ND / T / PT / PN / N / BI |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | T / PT / PN / N / BI |
| 2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | ND / T / PT / PN / N / BI |
| Ocena ryzyka błędu | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | T / PT / PN / N / BI |
| 3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | ND / T / PT / PN / N |
| 3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | ND / T / PT / PN / N / BI |
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | ND / T / PT / PN / N / BI |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|--|---------------------------------------|
| Ocena ryzyka błędu | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| 4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| 4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| Ocena ryzyka błędu | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane? | <u>T</u> / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z... | |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych? | T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| Ocena ryzyka błędu | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia | |

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji Opracowania wtórne (formularz AMSTAR2)

Tabela 57.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

| Pytanie | Odpowiedź | |
|---|--|--|
| 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? | | |
| <p>„Tak” jeśli:</p> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe | <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie | |
| <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) | | |
| 2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? | | |
| <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego | | <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu | | |
| 3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? | | |
| <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI | <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie | |
| 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? | | |
| <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) | | <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu | | |
| 5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? | | |
| <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków | <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie | |

| Pytanie | Odpowiedź |
|---|---|
| <p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI |
| <p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT |
| <p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |

| Pytanie | Odpowiedź |
|---|---|
| <p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy |
| <p>12. NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy |
| <p>13. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy |
| <p>14. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o różnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>15. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>16. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy |
| <p>17. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone o braku konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

G.2. Przykładowa ocena AMSTAR2

Tabela 58.
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR2

| Domena | Przykład 1 |
|--|---------------------------------|
| 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? | TAK |
| 2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? | Częściowo TAK |
| 3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? | NIE |
| 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury? | TAK |
| 5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? | TAK |
| 6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? | TAK |
| 7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia? | TAK |
| 8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? | TAK |
| 9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? | TAK |
| 10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? | NIE |
| 11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników? | Nie przeprowadzono meta-analizy |
| 12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? | Nie przeprowadzono meta-analizy |
| 13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? | NIE |
| 14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? | TAK |
| 15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? | Nie przeprowadzono meta-analizy |
| 16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? | NIE |
| DOMENY KRYTYCZNE: | 1 x NIE |
| DOMENY NIEKRYTYCZNE: | 3 x NIE |
| JAKOŚĆ PRZEGLĄDU: | NISKA |

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych