

# Analiza Kliniczna

## Efluelda

czterowalentna inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD)  
szczepionka przeciw grypie  
u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

## Wykonawca

---

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

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Sanofi Pasteur Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 16 października 2023 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	9
Streszczenie .....	13
ANALIZA KLINICZNA .....	26
1 Cel opracowania.....	27
2 Metodyka .....	27
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	27
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	28
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	28
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	30
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	31
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	31
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	31
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	32
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	32
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	32
2.5 Analiza statystyczna .....	33
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	35
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	53
5 Immunogenność i bezpieczeństwo QIV-HD vs QIV-SD – badania z randomizacją.....	56
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	56
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	67
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	67
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	70
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	72
5.4 Immunogenność.....	77
5.4.1 Ocena średniego miana przeciwciał GMT .....	78
5.4.1.1 Analiza w podgrupach.....	85
5.4.2 Odsetek serokonwersji (SCR).....	88
5.4.3 Odsetek seroprotekcji (SPR) .....	97
5.5 Bezpieczeństwo .....	105

6	Skuteczność kliniczna (VE) QIV-HD vs QIV-SD – badanie z randomizacją .....	122
6.1	Opis metodyki włączonych badań .....	122
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	127
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	127
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	127
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	130
6.4	Skuteczność kliniczna.....	131
6.5	Bezpieczeństwo .....	132
7	Skuteczność kliniczna szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD – badania z randomizacją.....	134
7.1	Opis metodyki włączonych badań .....	134
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	145
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	145
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	148
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	151
7.4	Skuteczność kliniczna.....	153
7.4.1	Laboratoryjnie potwierdzone zakażenie grypy.....	153
7.4.2	Hospitalizacje .....	155
7.4.2.1	Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny.....	155
7.4.2.2	Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc.....	156
7.4.2.3	Hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego .....	157
7.4.3	Zgony.....	158
7.4.4	Pogorszenie funkcjonowania według skali ADL.....	158
8	Efektywność szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD – rzeczywista praktyka kliniczna.....	160
8.1	Opis metodyki włączonych badań .....	160
8.2	Charakterystyka populacji w ocenianych badaniach .....	166
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	166
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	170
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	175
8.4	Efektywność szczepionki (VE) .....	177
8.4.1	Zakażenia wirusem grypy .....	185
8.4.1.1	Laboratoryjnie potwierdzone zakażenie wirusem grypy .....	185
8.4.1.2	Prawdopodobne zakażenie wirusem grypy .....	187
8.4.2	Hospitalizacje .....	188

8.4.2.1	Hospitalizacja z powodu grypy.....	188
8.4.2.2	Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc.....	190
8.4.2.3	Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc.....	190
8.4.2.4	Hospitalizacja z przyczyn sercowo-oddechowych.....	192
8.4.2.5	Hospitalizacja z powodu zakażenia dróg moczowych.....	192
8.4.2.6	Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny.....	193
8.4.2.7	Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon.....	194
8.4.3	Zgony.....	195
8.4.3.1	Zgon z powodu grypy.....	195
8.4.3.2	Zgon z powodu grypy lub zapalenia płuc.....	196
8.4.3.3	Zgon z przyczyn sercowo-oddechowych.....	197
8.4.3.4	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny.....	198
8.4.4	Wizyty lekarskie/w oddziałach opieki zdrowotnej niezakończona hospitalizacją.....	199
9	Efektywność szczepionki (VE) QIV/TIV-HD vs QIV/TIV-SD – metaanalizy badań RCT i RWE.....	200
9.1	Laboratoryjnie potwierdzona grypa/prawdopodobne zakażenie wirusem grypy.....	201
9.2	Hospitalizacje/wizyty na SOR z powodu grypy.....	203
9.3	Hospitalizacje/wizyty na SOR z powodu zapalenia płuc.....	204
9.4	Hospitalizacje z powodu grypy lub zapalenia płuc.....	205
9.5	Hospitalizacje z powodu choroby oddechowej.....	207
9.6	Hospitalizacje z przyczyn sercowo-oddechowych.....	208
9.7	Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny.....	209
9.8	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny.....	213
9.9	Podsumowanie efektywności szczepienia QIV/TIV-HD vs QIV/TIV-SD.....	216
10	Poszerzona ocena bezpieczeństwa.....	218
10.1	Opis metodyki włączonych badań.....	218
10.2	Wyniki.....	221
10.2.1	ADRs w ciągu $\leq 7$ dni po szczepieniu.....	221
10.2.2	ADRs oraz AEs w trakcie całego okresu obserwacji.....	222
10.2.3	Zestawienie informacji EPSS z danymi z ChPL.....	225
10.2.4	Dane z bazy VAERS.....	226
11	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	229
12	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	232
13	Badania w toku.....	234

14	Wyniki .....	236
15	Dyskusja .....	250
16	Ograniczenia .....	256
17	Wnioski końcowe .....	261
18	Załączniki.....	262
18.1	Wykresy przedstawiające wyniki obliczeń różnicy ryzyka dla punktów końcowych ocenianych w ramach metaanalizy bezpieczeństwa QIV-HD vs QIV-SD na podstawie badań <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> .....	262
18.2	Dodatkowe wyniki badania DANFLU-1 .....	271
18.2.1	Całkowita liczba zdarzeń danego punktu końcowego.....	271
18.2.2	Analiza wrażliwości – model konkurującego ryzyka .....	271
18.2.3	Analiza wrażliwości – okres obserwacji od momentu randomizacji.....	271
18.2.4	Zestawienie częstości zdarzeń analizowanych w badaniu z częstością w populacji ogólnej osób w wieku 65-79 lat. ....	272
18.3	Dodatkowe wyniki badania DiazGranados 2014 .....	273
18.3.1	Laboratoryjnie potwierdzone zarażenie wirusem grypy (badanie PCR lub potwierdzenie w posiewie [ <i>cell culture</i> ]).....	273
18.3.1.1	Zarażenie wirusem grypy niezależnie od podobieństwa wirusa do szczepu w szczepionce .....	273
18.3.1.2	Zarażenie wirusem grypy zbliżonym do zawartego w szczepionce .....	277
18.3.2	Zarażenie wirusem grypy potwierdzone jedynie posiewem ( <i>cell culture</i> ).....	279
18.3.2.1	Zarażenie wirusem grypy niezależnie od typu wirusa .....	279
18.3.2.2	Zarażenie wirusem grypy zbliżonym do zawartego w szczepionce .....	281
18.3.3	Zapalenie płuc w ciągu 30 dni od stwierdzenia choroby grypopodobnej, populacja FAS 283	
18.3.4	Nowe objawy sercowo-oddechowe lub zaostrzenie istniejących w ciągu 30 dni od stwierdzenia choroby grypopodobnej, populacja FAS .....	284
18.3.5	Hospitalizacja w ciągu 30 dni od stwierdzenia choroby grypopodobnej, populacja FAS 285	
18.3.6	Wizyta na SOR w ciągu 30 dni od stwierdzenia choroby grypopodobnej, populacja FAS 287	
18.3.7	Inna niż rutynowa wizyta lekarska w ciągu 30 dni od stwierdzenia choroby grypopodobnej, populacja FAS.....	288

18.3.8	Użycie leków (przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, NLPZ, przeciwwirusowe, antybiotyki) w ciągu 30 dni od stwierdzenia choroby grypopodobnej, populacja FAS.....	290
18.3.9	Ciężkie zdarzenia sercowo-oddechowe potencjalnie związane z grypą.....	291
18.4	Dodatkowe wyniki badania <i>DiazGranados 2013</i> .....	294
18.5	Dodatkowe wyniki badania <i>Gravenstein 2017</i> .....	295
18.6	Wszystkie raportowane charakterystyki wyjściowe uczestników w analizowanych badaniach z randomizacją porównujących szczepionki TIV-HD vs TIV-SD .....	297
18.6.1	<i>DiazGranados 2013</i> .....	297
18.6.2	<i>DiazGranados 2014</i> .....	298
18.6.3	<i>Gravenstein 2017</i> .....	299
18.6.4	<i>Gravenstein 2018</i> .....	300
18.1	Kody CPT dla szczepionek grypy .....	301
18.2	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie .....	303
18.2.1	Badania wykorzystane w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda: QIV-HD vs QIV-SD .....	303
18.2.1.1	Badanie <i>Pepin 2021</i> .....	303
18.2.1.2	Badanie <i>Chen 2022</i> .....	305
18.2.1.3	Badanie <i>Sanchez 2020</i> .....	307
18.2.1.4	Badanie <i>Sanchez 2023</i> .....	310
18.2.2	Badania porównujące skuteczność kliniczną QIV-HD vs QIV-SD .....	312
18.2.2.1	Badanie <i>DANFLU-1</i> .....	312
18.2.3	Badania porównujące skuteczność kliniczną TIV-HD vs TIV-SD.....	315
18.2.3.1	Badanie <i>DiazGranados 2013</i> .....	315
18.2.3.2	Badanie <i>DiazGranados 2014</i> .....	317
18.2.3.3	Badanie <i>Gravenstein 2017</i> .....	320
18.2.3.4	Badanie <i>Gravenstein 2018</i> .....	323
18.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	327
18.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) .....	327
18.3.2	Skala Jadad.....	332
18.3.3	Skala NICE .....	332
18.3.4	Skala NOS.....	333
18.3.5	Skala AMSTAR 2 .....	335
18.3.6	Skala ADL.....	342

18.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	344
18.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	346
18.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 348	
18.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu .....	351
18.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	352
18.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	354
18.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	355
18.10.1	Badania wykorzystane w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda: QIV-HD vs QIV-SD .....	355
18.10.1.1	Badanie <i>Pepin 2021</i> .....	355
18.10.1.2	Badanie <i>Chen 2022</i> .....	361
18.10.1.3	Badanie <i>Sanchez 2020</i> .....	366
18.10.1.4	Badanie <i>Sanchez 2023</i> .....	371
18.10.2	Badania z randomizacją oceniające skuteczność szczepienia QIV-HD vs QIV-SD .....	377
18.10.2.1	Badanie <i>DANFLU-1</i> .....	377
18.10.3	Badania z randomizacją oceniające skuteczność szczepienia TIV-HD vs TIV-SD .....	381
18.10.3.1	Badanie <i>DiazGranados 2013</i> .....	381
18.10.3.2	Badanie <i>DiazGranados 2014</i> .....	384
18.10.3.3	Badanie <i>Gravenstein 2017</i> .....	388
18.10.3.4	Badanie <i>Gravenstein 2018</i> .....	392
18.10.4	Poszerzona ocena bezpieczeństwa .....	395
18.10.4.1	Badanie <i>Gandhi-Banga 2023</i> .....	395
18.10.4.2	Badanie <i>Woo 2022</i> .....	397
	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	399
	Spis Tabel .....	400
	Spis Wykresów .....	406
	Piśmiennictwo .....	410



## Wykaz skrótów

ADL	<i>Activities of Daily Living</i>
ADRs	Reakcje niepożądane (z ang. <i>Adverse Drug Reactions</i> )
AEI	<i>Adverse Events of Interest</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i> )
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ANCOVA	Analiza kowariancji (z ang. <i>Analysis Of Covariance</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aTIV	Adjuwantowa trójwalentna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>adjuvanted trivalent influenza vaccine</i> )
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i> )
CAN	Kwestionariusz oceny potrzeb opieki (z ang. <i>Care Assessment Need</i> )
CDC	Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób (z ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
CFS	<i>Cognitive Function Score</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
COVID-19	Choroba wywołwana zakażeniem wirusem SARS-CoV2 (z ang. <i>Coronavirus disease 2019</i> )
CPT	<i>Current Procedural Terminology</i>
CRB	<i>Case Report Book</i>
CVX	Kod szczepionki podanej (z ang. <i>Vaccine Administered Code Set</i> )
DCI	<i>Dialysis Clinic Inc.</i>
DHHS	Departament Zdrowia i Usług Społecznych (z ang. <i>Department of Health and Human Services</i> )
DLVS	<i>Danske Laegers Vaccinations Service</i>
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EEA	Europejski Obszar Gospodarczy (z ang. <i>European Economic Area</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EPSS	Rozszerzony bierny nadzór nad bezpieczeństwem (z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i> )
ESCO	<i>End Stage Renal Disease Seamless Care</i>
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i> )
FAS	Pełna populacja (z ang. <i>full analysis set</i> )

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FFS	Płatność za usługę (z ang. <i>fee-for service</i> )
GBS	Zespół Guillaina-Barrégo (z ang. <i>Guillain-Barré syndrome</i> )
GMT	Średnia geometryczna miana przeciwciał (z ang. <i>geometric mean of titer</i> )
GMTR	Stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał (z ang. <i>Geometric Mean Titer Ratio</i> )
HA	Hemaglutynina
HAI	Test hamowania hemaglutynacji (z ang. <i>Hemagglutination Inhibition Assay</i> )
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B
HCPCS	<i>Healthcare Common Procedure Coding System</i>
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C
HD	Wysoka dawka (z ang. <i>high dose</i> )
HIV	Wirus nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i> )
IIV	Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Inactivated Influenza Vaccine</i> )
ILI	Choroba grypopodobna (z ang. <i>Influenza-Like Illness</i> )
IM	Domięśniowo (z ang. <i>intramuscular</i> )
IPTW	Ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (z ang. <i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i> )
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (z ang. <i>interquartile range</i> )
IS	Nieistotne statystycznie
ISIRV	<i>International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases</i>
ISPOR	<i>The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i> )
LAIV	Żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i> )
MA	<i>Medicare Advantage</i>
MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i> )
mCDC-ILI	Choroba grypopodobna zdefiniowana zmodyfikowanymi kryteriami CDC (z ang. <i>modified CDC-defined Influenza-Like Illness</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MDCK	Psie komórki nerkowe Madin-Darby'ego (z ang. <i>Madin Darby Canine Kidney</i> )
MDS	Minimalny Zestaw Danych (z ang. <i>Minimum Data Set</i> )
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>

<b>mRNA</b>	Informacyjny kwas rybonukleinowy (z ang. <i>messenger ribonucleic acid</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NOS</b>	<i>Newcastle Ottawa Scale</i>
<b>NS</b>	Nieistotne statystycznie
<b>OR</b>	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
<b>p.p.</b>	Punkt procentowy
<b>PCR</b>	Łańcuchowa reakcja polimerazy (z ang. <i>polymerase chain reaction</i> )
<b>PD-ILI</b>	Choroba grypopodobna zdefiniowana protokołem (z ang. <i>Protocol-Defined Influenza-Like Illness</i> )
<b>per</b>	Procentyl
<b>PERR</b>	<i>Prior Event Rate Ratio</i>
<b>PICO</b>	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PICOS</b>	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design</i> )
<b>PP</b>	<i>Per-protocol</i>
<b>PPAS</b>	Populacja analizowana zgodnie z protokołem (z ang. <i>per-protocol analysis set</i> )
<b>PRAC</b>	Komitet np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (z ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> )
<b>PRISMA</b>	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> )
<b>PS</b>	Przegląd systematyczny
<b>QIV</b>	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>quadrivalent inactivated influenza vaccine</i> )
<b>QIV-HD</b>	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (z ang. <i>Quadrivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine</i> )
<b>QIV-SD</b>	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w standardowej dawce (z ang. <i>Quadrivalent Standard-Dose Inactivated Influenza Vaccine</i> )
<b>QUOROM</b>	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
<b>RB</b>	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
<b>RI</b>	Choroba układu oddechowego (z ang. <i>Respiratory Illness</i> )

RMP	Plan zarządzania ryzykiem (z ang. <i>Risk Management Plan</i> )
ROB	Ryzyko błędu systematycznego (z ang. <i>Risk Of Bias</i> )
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
rVE	Względna efektywność szczepienia (z ang. <i>relative vaccine effectiveness</i> )
RWE	Rzeczywista praktyka kliniczna (z ang. <i>Real-World Evidence</i> )
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SARS-Cov2	Drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (z ang. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> )
SC	Podskórnie (z ang. <i>subcutaneous</i> )
SCR	Odsetek serokonwersji (z ang. <i>seroconversion rate</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i> )
SD	Standardowa dawka (z ang. <i>standard dose</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SNN	Schyłkowa niewydolność nerek
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
SPR	Odsetek seroprotekcji (z ang. <i>seroprotection rate</i> )
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>transient ischemic attack</i> )
TIV	Trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>trivalent inactivated influenza vaccine</i> )
TLR	Receptor <i>toll-like</i> (z ang. <i>Toll-Like Receptor</i> )
UE	Unia Europejska
UK	Wielka Brytania (z ang. <i>United Kingdom</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VC	Karta szczepień (z ang. <i>vaccination card</i> )
VE	Efektywność szczepienia (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i> )
VHA	<i>Veterans Health Administration</i>
VRBPAC	Komitet Doradczy ds. Szczepionek i Pokrewnych Produktów Biologicznych (z ang. <i>Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie (QIV-HD) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B poprzez czynne uodpornienie osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskaźniku oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny dotyczące oceny

skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionki Efluelda w docelowej populacji.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Efluelda/Fluzone High-Dose Quadrivalent – szczepionka czterowalentna inaktywowana przeciw grypie wysokodawkowa (60 µg hemagglutyniny) czterowalentna (QIV-HD) lub wcześniej stosowany trójwalentny odpowiednik (TIV-HD)
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** szczepionka inaktywowana przeciw grypie w standardowej dawce (15 µg hemagglutyniny) czterowalentna (QIV-SD) lub wcześniej stosowany trójwalentny odpowiednik (TIV-SD) (Influvac/Influvac Tetra, Vaxigrip/Vaxigrip Tetra lub inne dopuszczone do obrotu)
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
  - przeżycie całkowite;
  - jakość życia;
  - immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA
  - efektywność szczepionki (VE); zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie zachorowania na grypę, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje/wizyty na SOR;
  - bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) – umożliwiające bezpośrednie porównanie szczepionki wysokodawkowej

ze równoważną szczepionką w standardowej dawce, opublikowane w formie pełnotekstowej.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (Page 2021).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz post-marketingowych, które oceniały szczepionkę QIV-HD w populacji osób w wieku 60 lat lub więcej. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## Wyniki

Osiem włączonych przeglądów systematycznych (Chahine 2021, Comber 2023, Lee 2018, Lee 2021, Lee 2023, Leibovici Weissman 2021, Minozzi 2022 i Wilkinson 2017) wskazuje, że szczepionka przeciw grypie HD w odniesieniu do szczepionki SD jest istotnie statystycznie skuteczniejsza w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie (dotyczyło to zarówno sezonów, w których skład szczepionki określono jako dopasowany do szczepów krążących, jak sezonów bez odpowiedniego dopasowania) oraz w przypadku innych dodatkowych punktów końcowych, jak częstość chorób grypopodobnych, hospitalizacji z powodu grypy, przyjęć do szpitala lub na SOR spowodowanych zapaleniem

płuc czy hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pozyskane dane o bezpieczeństwie dowodzą z kolei, że jest szczepionki QIV-HD lub TIV-HD są dobrze tolerowane, choć niektóre zdarzenia niepożądane mogą być znacznie częstsze podczas ich stosowania w porównaniu do wykorzystania szczepionek ze standardową zawartością antygenów wirusa grypy, jak na przykład ból, obrzęk czy zdarzenia w miejscu iniekcji.

Opisane przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone.

### Immunogenność i bezpieczeństwo QIV-HD vs QIV-SD – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania porównujące immunogenność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (szczepionka QIV-HD o nazwie handlowej Efluelda lub Fluzone High-Dose Quadrivalent – nazwa handlowa odpowiadającego produktu Sanofi Pasteur wytwarzanego na rynek amerykański) z odpowiednim komparatorem (szczepionka QIV-SD): Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020 oraz Sanchez 2023. Każda z włączonych prób stanowiła badanie z randomizacją oraz ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem.

Wszystkie badania przeprowadzono u osób starszych, przy czym do badań Pepin 2021 oraz Sanchez 2023 włączano osoby w wieku  $\geq 60$  lat, a do badań Chen 2022 oraz Sanchez 2020 –  $\geq 65$  lat. W próbie Pepin 2021 autorzy badania zwrócili uwagę na skąpe dane kliniczne dotyczące skuteczności szczepienia przeciw grypie u osób starszych w wieku 60-64 lat pomimo objęcia tej

grupy wiekowej rekomendacjami. W związku z tym głównym celem badania było wykazane wyższej immunogenności QIV-HD w porównaniu do QIV-SD także u uczestników w grupie wiekowej 60-64 lat. Zarówno w badaniu *Pepin 2021*, jak i *Sanchez 2023* przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych w podgrupach wiekowych: (60-64 lat oraz  $\geq 65$  lat) oraz w populacjach ogólnych badań. Badania *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* były największe, uczestniczyło w nich odpowiednio 1539 oraz 2095 osób. Łącznie we wszystkich ocenie poddano 3974 uczestników. Badanie *Pepin 2021* było najbardziej reprezentatywne dla polskiej populacji – uczestników rekrutowano w 6 krajach UE, w tym w Polsce, natomiast badanie *Chen 2022* przeprowadzono na Tajwanie, a *Sanchez 2020* i *Sanchez 2023* w Japonii. Ponadto w badaniach *Sanchez 2020* i *2023* w obu szczepionkach uwzględnione antygeny zostały wybrane z listy zalecanej przez WHO dla półkuli północnej dla danego sezonu grypowego, ale skład antygenowy porównywanych standardowych szczepionkach produkowanych lokalnie szczepionek nie był identyczny jak w QIV-HD – ocenę immunogenności wykonano więc oznaczając przeciwciała anti-HA dla wszystkich możliwych antygenów, w tym uwzględnionych w szczepionkach standardowych (oznaczanych jako „-like” lub „-SD”). Dodatkowo, ponieważ w Japonii w rzeczywistej praktyce klinicznej szczepionko standardowo podaje się podskórnie (co jest dopuszczone w ChPL Efluelda), ale preferowaną drogą jest podanie domięśniowe, w badaniu *Sanchez 2020* autorzy wyróżnili podgrupę QIV-HD podawaną SC lub IM (natomiast szczepionkę kontrolną zgodnie z praktyką kliniczną podawano SC), natomiast w badaniu *Sanchez 2023* QIV-HD podawano IM, a QIV-SD SC.

Analizowane badania zostały przeprowadzone w różnych sezonach grypowych, w związku z czym skład antygenowy szczepionek

ocenianych w poszczególnych próbach był odmienny, zgodny z rekomendacjami WHO dla danego sezonu grypowego. Odpowiedź immunologiczna wywoływana przez szczepienie może się różnić w zależności od szczepu wirusa grypy, dla którego prowadzona jest ocena oraz w zależności od serii produktu. W związku z tym zbiorcza metaanaliza immunogenności szczepionek ocenianych w poszczególnych badaniach nie była zasadna i wyniki ocenianych punktów końcowych przedstawiono osobno dla każdej z prób.

### Immunogenność

Odpowiedź immunologiczną oceniano w oparciu o wyniki pomiaru miana przeciwciał przeciwko antygenom wirusa grypy zawartym w ocenianej szczepionce zmierzone w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym przed szczepieniem oraz od 28 do 35 dni po szczepieniu.

**Ocena średniego miana przeciwciał.** W populacjach ogólnych ocenianych badań odnotowano kilkukrotne zwiększenie miana przeciwciał przeciwko analizowanemu antygenom wirusa grypy, wynoszące od prawie 5 razy do prawie 24 razy względem wartości wyjściowej po szczepieniu QIV-HD oraz od 2 do ponad 12 razy po szczepieniu QIV-SD. W każdej z przeprowadzonych analiz zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej odnotowany wzrost miana przeciwciał spełniał kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej u osób powyżej 60 roku życia wg EMA (co najmniej dwukrotny wzrost).

Średnie miano przeciwciał przeciw każdemu z ocenianych antygenów wirusa grypy było **istotnie, kilkukrotnie większe po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD** (średnio od 1,5 do ponad 3 razy większe), wskazując na istotnie większą efektywność szczepionki wysokodawkowej

w indukowaniu odpowiedzi immunologiczną wobec ocenianych antygenów wirusa grypy w porównaniu do szczepionki standardowej. **W każdym przypadku spełniono kryterium *superiority* szczepionki QIV-HD nad QIV-SD odnośnie wyższej immunogenności.**

W badaniach *Sanchez 2023* oraz *Pepin 2021* wyniki analiz przeprowadzonych w wyróżnionych podgrupach wiekowych były spójne, odnotowano co najmniej kilkukrotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu QIV-HD oraz QIV-SD (od 3 do 26 razy względem wartości wyjściowej, spełnienie kryterium istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA) oraz znamienne wyższe miano przeciwciał w grupie HD w porównaniu do SD (od 1,5 do 3,2 razy, spełnienie kryterium *superiority*), zarówno u młodszych (60-64 lata), jak i u starszych ( $\geq 65$  lat) osób.

**Serokonwersja.** Odsetki uczestników w populacjach ogólnych badań, u których odnotowano serokonwersję w grupie QIV-HD wynosiła od 50% do 88% (we wszystkich przypadkach spełniono kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA [SCR  $> 30\%$  u osób w wieku  $\geq 60$  lat] oraz wg FDA [dolna granica 95% CI  $\geq 30\%$  u osób w wieku  $\geq 65$  lat]). W grupach kontrolnych badań odsetki serokonwersji wynosiły od 24% do 74% (w części przypadków nie spełniono kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA, podobnie w większej liczbie – kryteriów wg FDA). W analizach przeprowadzonych w populacjach ogólnych badań *Pepin 2021*, *Sanchez 2023* oraz *Chen 2022* odsetki uczestników, u których odnotowano serokonwersję były od 1,2 do 2,1 razy większe po podaniu szczepionki QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, wszystkie zaobserwowane różnice były istotne statystycznie. W badaniu *Sanchez 2020*, w którym oceniano stosowanie szczepionki wysokodawkowej domięśniowo oraz podskórnie odnotowano od 1,2 do 2,0 razy większe prawdopodobieństwo

serokonwersji po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, w części przypadków różnice nie osiągnęły istotności statystycznej (było to badanie o stosunkowo małej liczebności grup, stanowi 4,4% populacji ocenianych badań).

W analizach przeprowadzonych w podgrupach wiekowych wyróżnionych w badaniach *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* dla wszystkich ocenianych antygenów wirusa grypy odnotowano odsetki serokonwersji spełniające wymienione kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej. Zaobserwowano istotne statystycznie, kilkukrotnie (od 1,2 do 1,9 razy) większe prawdopodobieństwo wystąpienia serokonwersji po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do szczepionki standardowej zarówno u młodszych (60-64 lat), jak i starszych ( $\geq 65$  lat) osób.

**Seroprotekcja.** W analizowanych badaniach odsetki uczestników w populacjach ogólnych, u których odnotowano ochronne miano przeciwciał po szczepieniu wynosiły od 85% do 100% (w większości przypadków przekraczały 95%), zarówno w grupach QIV-HD, jak i QIV-SD. Kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA (SPR  $\geq 60\%$  u osób w wieku  $> 60$  lat) oraz FDA (dolna granica 95%CI  $\geq 60\%$  u osób w wieku  $> 65$  lat) zostały spełnione dla wszystkich przeprowadzonych analiz. W badaniach *Sanchez 2023* oraz *Pepin 2021* zaobserwowano od 1,0 do prawie 1,3 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia seroprotekcji po szczepieniu w grupie QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, dla prawie wszystkich analiz odnotowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie. W badaniach *Chen 2022* oraz *Sanchez 2020* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku osób z ochronnym mianem przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupą interwencji i grupą kontrolną, jednak w obu analizowanych grupach odsetki osób uzyskujących



seroprotekcję były bardzo wysokie (w większości przypadków przekraczające 90%).

W ocenie istotności statystycznej wyników warto zwrócić uwagę, że w części przypadków już wyjściowo obserwowano wysokie odsetki uczestników z mianem przeciwciał  $\geq 1:40$ , osiągające 60-80%, w takim przypadku wykazanie różnic w seroprotekcji pomiędzy szczepionkami po wykonaniu szczepienia było utrudnione, natomiast w przypadkach, gdy te wyjściowe odsetki były niższe, przeprowadzone analizy spójnie wskazywały na znamienne wyższą skuteczność szczepionki QIV-HD.

Wyniki analiz przeprowadzonych w podgrupach wiekowych badania *Pepin 2021* były spójne i potwierdzały wyniki uzyskane w populacji ogólnej badania: dla wszystkich analiz spełniono oba wymienione kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA i FDA (odsetki seroprotekcji wynosiły od 84% do 100%) oraz odnotowano podobne lub wyższe prawdopodobieństwa osiągnięcia ochronnego miana przeciwciał po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD (w analizach, w których nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odsetki seroprotekcji w obu grupach były bardzo wysokie i wynosiły ponad 99%).

## Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo ocenianych szczepionek QIV-HD vs QIV-SD porównywano na podstawie przeprowadzonej metaanalizy danych dla ocenianych kategorii spodziewanych (*solicited*) oraz niespodziewanych (*unsolicited*) zdarzeń niepożądanych, raportowanych spontanicznie w okresie obserwacji.

**Spodziewane (*solicited*) reakcje.** We wszystkich ocenianych badaniach najczęściej odnotowywaną reakcją miejscową był **ból w miejscu**

**iniekcji**, odsetki uczestników, u których raportowano jego występowanie wynosiły od 30% do 48% w grupie interwencji i od 20% do 36% w grupie kontrolnej, wskazując na istotnie większe ryzyko występowania ocenianego zdarzenia po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, RR = 1,57 (95% CI: 1,23; 2,01), NNH=7. Dla pozostałych ocenianych reakcji miejscowych (**rumień, obrzęk, stwardnienie oraz zasinienie w miejscu iniekcji**) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich występowania po podaniu QIV-HD oraz QIV-SD.

Wśród spodziewanych (*solicited*) reakcji ogólnoustrojowych najczęściej obserwowano **ból mięśni**, odsetki uczestników, u których raportowano jego występowanie wynosiły od 15% do 27% w grupie interwencji oraz około 12% w grupie kontrolnej, wskazując na istotnie większe ryzyko występowania ocenianej reakcji po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, RR = 1,79 (95% CI: 1,55; 2,06), NNH=11. Dla większości pozostałych reakcji ogólnoustrojowych (**ból głowy, zmęczenie, dreszcze**) również odnotowano znamienne statystycznie zwiększenie ryzyka ich występowania po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD. **Gorączka** występowała stosunkowo rzadko zarówno w grupach interwencji (od 0% do 2,3%), jak i w grupach kontrolnych (od 0% do 0,5%). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazywały na brak istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ryzyka występowania ocenianego zdarzenia, RR = 1,75 (95% CI: 0,39; 7,92).

**Niespodziewane (*unsolicited*) zdarzenia niepożądane.** Odsetki uczestników, u których raportowano wystąpienie co najmniej jednego niespodziewanego (*unsolicited*) zdarzenia niepożądanego pojawiającego się spontanicznie w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni wynosiły od prawie 7% do 25% w grupach interwencji

oraz od 8% do 23% w grupach kontrolnych. Ogółem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania niespodziewanych (*unsolicited*) AEs po szczepieniu QIV-HD oraz QIV-SD, RR = 0,96 (95% CI: 0,83;1,12). W próbach *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* odnotowano pojedyncze przypadki **przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu z powodu wystąpienia AEs**, występujące z podobną częstością po szczepieniu QIV-HD oraz QIV-SD, RR = 0,71 (95% CI: 0,14; 3,61).

W badaniach *Chen 2022* oraz *Sanchez 2020* podczas obserwacji uczestników bezpośrednio po szczepieniu pod kątem występowania **reakcji natychmiastowych** (do 30 minut po szczepieniu) nie zaobserwowano żadnych zdarzeń. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej na podstawie badań *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* wskazywały na podobne ryzyko występowania ocenianych reakcji po szczepieniu szczepionką wysokodawkową oraz standardową, RR = 0,99 (95% CI: 0,17; 5,74).

Odsetki uczestników, u których raportowano występowanie **SAEs** były niskie i wynosiły od 0% do 2% po szczepieniu QIV-HD oraz od 0% do prawie 3% po szczepieniu QIV-SD, wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazywały na brak istotnych różnic w ryzyku występowania ocenianych zdarzeń po szczepieniu szczepionką wysokodawkową oraz w standardowej dawce, RR = 0,46 (95% CI: 0,20; 1,06). Wszystkie zdarzenia odnotowane w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni oceniono jako niezwiązane ze szczepieniem.

We analizowanych badaniach nie raportowano żadnych przypadków zdarzeń wyróżnionych jako **AESI** zarówno po szczepieniu QIV-HD, jak i QIV-SD. W badaniach *Chen 2022*, *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023* nie odnotowano żadnych **zgonów** w czasie obserwacji uczestników. Dwa przypadki zgonów zaobserwowane w badaniu

*Pepin 2021* nie były związane ze szczepieniem (w jednym przypadku był to wypadek samochodowy, a w drugim sepsa pneumokokowa).

#### Skuteczność kliniczna szczepionki (VE) QIV-HD vs QIV-SD – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie oceniające skuteczność kliniczną szczepienia QIV-HD w porównaniu do QIV-SD – badanie *DANFLU-1*, opisane w publikacjach *Johansen 2023* oraz *Johansen 2022*. Było to pragmatyczne, randomizowane badanie kliniczne o charakterze eksploracyjnym. Badanie było zintegrowane z programem rutynowego szczepienia przeciw grypie w Danii, obserwację pod kątem punktów końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa prowadzono jedynie na podstawie danych pochodzących z krajowych rejestrów.

Kryterium włączenia do badania stanowił wiek od 65 do 79 lat. Osoby w starszym wieku ( $\geq 80$  lat) wykluczano były objęte duńskim programem szczepień. Do badania włączono ponad 12 tys. osób.

#### Skuteczność kliniczna

Efektywność szczepionki QIV-HD była istotnie, o 64,4% wyższa niż QIV-SD w zakresie ochrony przed **hospitalizacją z powodu grypy lub zapalenia płuc: VE = 64,4% (95% CI: 24,4%; 84,6%)**. Także znamienne statystycznie wyższą efektywność szczepionki wysokodawkowej odnotowano w przypadku oceny ryzyka **zgonu z jakiegokolwiek przyczyny**, które uległo zmniejszeniu o 48,9%: **VE = 48,9% (95% CI: 11,5%; 71,3%)**.

W przypadku **hospitalizacji z powodu choroby oddechowej** obserwowano wyższą o 40% efektywność QIV-HD, ale w ocenie autorów różnice

nie przekroczyły progu znamienności statystycznej (choć były statystycznie znamienne w obliczeniach własnych). W pozostałych punktach końcowych, takich jak hospitalizacje z powodu choroby sercowo-naczyniowej, z powodu COVID-19 oraz bez względu na przyczynę, wyniki były statystycznie nieznamienne.

### Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono jedynie ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane oceniane w okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące po szczepieniu. W większości ocenianych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami szczepienia, co świadczyło o podobnym bezpieczeństwie szczepionki QIV-HD oraz QIV-SD. Jedyne istotne różnice obserwowano w ryzyku wystąpienia **ciężkich zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych**, które było mniejsze u osób szczepionych szczepionką QIV-HD w porównaniu ze szczepionką QIV-SD: RR = 0,72 (95% CI: 0,52; 1,00), p = 0,0476, NNT = 258 (95% CI: 130; 17 017).

### Skuteczność kliniczna (VE) TIV-HD vs TIV-SD – badania z randomizacją

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania z randomizacją oceniające skuteczność kliniczną szczepionek TIV-HD przeciw grypie w porównaniu do TIV-SD: *DiazGranados 2013*, *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018*. Próby *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014* były klasycznymi badaniami z randomizacją, natomiast *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* były randomizowanymi badaniami klastrowymi, gdzie randomizacji do określonych grup szczepienia poddawano całe ośrodki. Z uwagi na fakt, że w niniejszej analizie ocena szczepionek

trójwalentnych stanowiła uzupełnienie głównej analizy szczepionek czterowalentnych i miała służyć jedynie poszerzeniu informacji o skuteczności klinicznej szczepienia wysokodawkowego przeciw grypie nad szczepieniem standardową dawką na podstawie wymienionych badań oceniano jedynie punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności klinicznej.

Kryteria włączenia do wszystkich badań stanowił wiek  $\geq 65$  lat oraz dobry stan zdrowia i brak przeciwwskazań do zaszczepienia ocenianymi preparatami. Do prób *Gravenstein 2018* oraz *Gravenstein 2017* kwalifikowano rezydentów domów opieki spełniających kryteria włączenia do badania, przebywających w ośrodkach długoterminowo ( $\geq 90$  dni). Łącznie ocenie poddano ponad 97 tyś. uczestników. Wyniki metaanaliz badań RCT oraz w połączeniu z RWE przedstawiono w dalszej części.

### Skuteczność kliniczna

Ocena występowania **laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy** wywołanej jakimkolwiek typem wirusa należała do punktów końcowych ocenianych w badaniach *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014*. W próbie *DiazGranados 2013* nie odnotowano istotnych różnic w efektywności szczepionki TIV-HD vs TIV-SD w zakresie ocenianego punktu końcowego, choć wynik liczbowo wskazywał na większą efektywność szczepionki TIV-HD: VE = 12,6% (95% CI: -140,5%; 65,8%). Z kolei, w badaniu *DiazGranados 2014* zaobserwowano statystycznie istotną, wyższą efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu z TIV-SD (połączone sezony): **VE = 24,2% (95% CI: 9,7%; 36,5%)**. Wynik metaanalizy obu badań był znamienny statystycznie: **VE = 23,0% (95% CI: 9,0%; 36,0%), p = 0,0026**.

W badaniu *DiazGranados 2013* nie odnotowano żadnych przypadków **laboratoryjnie**

**potwierdzonej grypy wywołanej przez typ wirusa grypy obecny w szczepionce.** Natomiast w badaniu *DiazGranados 2014* obserwowano istotnie wyższą efektywność szczepionki TIV-HD nad TIV-SD w zakresie ochrony przed infekcją wirusem zawartym w szczepionce: **VE = 35,4% (95% CI: 12,5%; 52,5%)**.

We wszystkich ocenianych badaniach (*DiazGranados 2013*, *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017*, *Gravenstein 2018*) odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie **ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę** po zastosowaniu szczepionki TIV-HD. Efektywność szczepionki wysokodawkowej była więc istotnie wyższa, wynosząc od 6,9% w połączonych sezonach raportowanych w badaniu *DiazGranados 2014* (VE = 6,9% [95% CI: 0,5%; 12,8%]), poprzez 8,5% w badaniu *Gravenstein 2017* (VE = 8,5% [95% CI: 3,0%; 13,7%]) do 32% w badaniu *Gravenstein 2018* (VE = 32,0% [95% CI: 13,8%; 46,3%]). Wynik metaanalizy badań był znamieny statystycznie: **VE = 9,0% (95% CI: 5,0%; 13,0%), p < 0,0001**.

W badaniu *Gravenstein 2017* odnotowano również istotnie wyższą efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu ze szczepionką TIV-SD, w zapobieganiu **hospitalizacji z powodu zapalenia płuc**: VE = 20,9% (95% CI: 4,7%; 73,3%) oraz **hospitalizacji z powodu choroby układu oddechowego**: VE = 12,7% (95% CI: 1,8%; 22,4%).

W badaniu *DiazGranados 2014* **zgony** były stosunkowo rzadkie (0,5% w obu grupach szczepienia), w próbach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* odsetki zgonów w poszczególnych grupach wynosiły od 16 do 18%. Ogółem, we wszystkich ocenianych badaniach zgony obserwowano rzadziej w grupach TIV-HD niż TIV-SD, jednak w żadnym z ocenianych badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie ochrony przed zgonem, *DiazGranados 2014*:

VE = 1,0% (95% CI: -34,0%; 27,0%), *Gravenstein 2017*: VE = 1,5% (95% CI: -3,8%; 6,9%), *Gravenstein 2018*: VE = 16,6% (95% CI: -2,7%; 32,2%). Także wynik metaanalizy, choć liczbowo wskazujący na korzyść TIV-HD nie przekroczył progu znamienności statystycznej (p = 0,338).

W próbach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* oceniano istotne **pogorszenie codziennego funkcjonowania** definiowane jako zmniejszenie wyniku w skali ADL o  $\geq 4$  punkty względem wartości wyjściowej. W obu badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w efektywności szczepionki TIV-HD oraz TIV-SD w zakresie ocenianego punktu końcowego: *Gravenstein 2017*: VE = 0,4% (95% CI: -3,8%; 4,4%), *Gravenstein 2018*: VE = 0,6% (95% CI: -27,8%; 22,6%).

#### Efektywność szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD – rzeczywista praktyka kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 10 badań pozwalających na porównawczą ocenę efektywności szczepionki (VE) TIV-HD oraz TIV-SD. Wśród odnalezionych badań, tylko jedna próba (*Balasubramani 2020*) była badaniem kliniczno-kontrolnym („*test-negative case control*”) – pozostałe były retrospektywnymi badaniami kohortowymi (*Izurieta 2015* oraz *Izurieta 2019*, *Machado 2021*, *Miskulin 2018*, *Richardson 2015*, *Shay 2017*, *Young-Xu 2018*, *Young-Xu 2019* oraz *Young-Xu 2020*). Uwzględnione badania uwzględniały od kilkuset osób na sezon, do nawet kilku milionów i obejmowały łącznie 9 sezonów grypowych, od 2010/2011 do 2018/2019.

Uwzględnione badania albo uwzględniały jedynie uczestników w wieku 65 lat lub więcej, lub prezentowały wyniki dla takiej podgrupy w przypadku uwzględnienia również młodszych osób (*Miskulin 2018*). Średnia wieku uwzględnionych

osób (na podstawie danych z badań, które prezentowały średnią lub medianę wieku) wynosiła około 74 lat, a najbardziej liczną grupę wiekową stanowili uczestnicy w przedziale 65-74 lat.

Ponieważ najważniejsze wyniki umożliwiające metaanalizę, obejmującą także badania RCT przedstawiono poniżej, w tej części podsumowano jedynie punkty końcowe, które nie podlegały syntezie ilościowej.

**Laboratoryjnie potwierdzone zakażenie grypy typu A.** W próbie *Balasubramani 2020* rozpatrywano jedynie zakażenia wirusem grypy typu A, z uwagi na obecność szczepionki czterowalentnej wśród uczestników otrzymujących szczepienie standardowe, a więc różniące się od ocenianej szczepionki TIV-HD antygenami względem wirusa typu B. Dla połączonych sezonów 2015-2019 obserwowano mniejszą częstość potwierdzonych laboratoryjnie zakażeń łącznie wirusem typu A w grupie TIV-HD, VE wyniosła w zależności od modelu 14% - 27%, ale wyniki przekroczyły znamienność statystyczną tylko w jednym z nich.

**Hospitalizacje z powodu zakażenia dróg moczowych.** W badaniu *Young-Xu 2019* analiza dla połączonych sezonów grypy z lat 2010-2015 nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy szczepionkami.

**Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon.** W badaniu *Miskulin 2018* w sezonie 2015/2016 obserwowano istotną statystycznie, o blisko 15% wyższą efektywność szczepionki HD w odniesieniu do SD: **VE = 14,6% (95% CI: 1,3%; 26,1%)**.

**Zgon z powodu grypy.** W badaniu *Shay 2017* w połączonych sezonach grypowych 2012-2014 odnotowano istotnie wyższą skuteczność szczepionki TIV-HD: **VE = 24,0% (95% CI: 0,6; 41,8)**.

**Zgon z powodu grypy lub zapalenia płuc.** W badaniu *Young-Xu 2020* w połączonej analizie dla sezonów w latach 2012-2015 w wysokim sezonie grypowym odnotowano o 42% wyższą skuteczność TIV-HD: **VE = 42,0% (95% CI: 24,0%; 59,0%)**. Wynik był wciąż istotny, gdy z analizy wykluczono uczestników z wysokim wyjściowym prawdopodobieństwem zgonu >5%: **VE = 36,0% (95% CI: 10,0%; 62,0%)**. Wnioskowanie te potwierdziła analiza w dodatkowym modelu statystycznym: **VE = 23,0% (17,0%; 28,0%)**.

**Zgon z przyczyn sercowo-oddechowych.** W badaniu *Young-Xu 2020* w połączonej analizie dla sezonów w latach 2012-2015 w wysokim sezonie grypowym odnotowano o 27% wyższą skuteczność TIV-HD: **VE = 27,0% (95% CI: 23,0%; 32,0%)**. Wynik był wciąż istotny, gdy z analizy wykluczono uczestników z wysokim wyjściowym prawdopodobieństwem zgonu >5%: **VE = 25,0% (95% CI: 12,0%; 38,0%)**. Wnioskowanie te potwierdziła analiza w dodatkowym modelu statystycznym: **VE = 30,0% (95% CI: 23,0%; 38,0%)**.

#### Efektywność szczepionki (VE) QIV/TIV-HD vs QIV/TIV-SD – metaanalizy badań RCT i RWE

Wykorzystując wyniki badań RCT oraz badań RWE, podsumowano uzyskane informacje odnośnie efektywności szczepionki QIV/TIV-HD w porównaniu z QIV/TIV-SD w postaci metaanaliz, w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych (przedstawiono te punkty, które pozwalały na przeprowadzenie metaanalizy przynajmniej 2 badań). Ostatecznie, efektywność szczepionki podsumowano dla oceny laboratoryjnie potwierdzonego/prawdopodobnego zakażenia wirusem grypy, hospitalizacji (z powodu grypy, zapalenia płuc, grypy lub zapalenia płuc, choroby oddechowej, z przyczyn sercowo-oddechowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny) oraz zgonu (niezależnie od przyczyny). Wykonywano

najpierw metaanalizę badań RCT dotyczących TIV, następnie dołączano badania RWE dla TIV (te grupy badań były najliczniejsze), a w ramach analizy dodatkowej także wyniki badania RCT dla QIV.

#### Laboratoryjnie potwierdzona grypa /prawdopodobne zakażenie wirusem grypy

Metaanaliza badań RCT (*DiazGranados 2013, DiazGranados 2014*) wskazywała na statycznie istotnie wyższą o 23% skuteczność szczepionki TIV-HD w porównaniu ze szczepionką standardową w zmniejszaniu ryzyka zachorowania na **laboratoryjnie potwierdzoną grypę: VE = 23,0% (95% CI: 9,0%; 36,0%), p = 0,0026.**

Metaanaliza badań RCT oraz RWE (*Izurieta 2019, Shay 2017, Young-Xu 2018*) obejmująca laboratoryjnie potwierdzoną grypę (RCT oraz *Young-Xu 2018*) lub prawdopodobne zakażenie wirusem grypy (wizyta lekarska, na której wykonano szybki test na obecność wirusa grypy i przepisano pacjentowi oseltamiwir – pozostałe badania RWE) także wykazała znamienne, o 16% wyższą efektywność szczepionki HD: **VE = 16,0% (95% CI: 2,0%; 28,0%), p = 0,0311.**

#### Hospitalizacje/wizyty na SOR z powodu grypy

W metaanalizie badań RWE (*Izurieta 2019, Shay 2017, oraz Machado 2021*) szczepionka TIV-HD wykazała się istotnie wyższą efektywnością niż szczepionka standardowa: **VE = 11,0% (95% CI: 3,0%; 18,0%), p = 0,005.**

#### Hospitalizacje/wizyty na SOR z powodu zapalenia płuc

W metaanalizie danych (RCT *Gravenstein 2017* oraz RWE *Machado 2021*) odnotowano znamienne wyższą efektywność szczepionki TIV-

HD w porównaniu do szczepionki standardowej: **VE = 5,0% (95% CI: 3,0%; 7,0%), p < 0,0001.**

#### Hospitalizacje z powodu grypy lub zapalenia płuc

W metaanalizie badań RWE (*Richardson 2015, Young-Xu 2018* oraz *Young-Xu 2019*) obserwowano znamienne większą o 13% efektywność szczepionki TIV-HD nad TIV-SD: **VE = 13,0% (95% CI: 7,0%; 19,0%), p < 0,0001.** Uwzględnienie badania *DANFLU-1* (RCT QIV) nie zmieniło wnioskowania: **VE = 14,0 (95% CI: 4,0; 23,0), p < 0,0001.**

#### Hospitalizacje z powodu choroby oddechowej

W metaanalizie badań RCT *Gravenstein 2017* (TIV) oraz *DANFLU-1* (QIV) odnotowano istotnie wyższą efektywność szczepionki wysokodawkowej: **VE = 14,0% (95% CI: 4,0%; 23,0%), p = 0,009.**

#### Hospitalizacje z przyczyn sercowo-oddechowych

Metaanaliza badania RWE *Young-Xu 2019* oraz *DANFLU-1* (QIV) wskazuje na istotnie wyższą efektywność szczepionki HD względem SD: **VE = 18,0% (95% CI: 15,0%; 21,0%), p < 0,0001.**

#### Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny

W metaanalizie badań RCT (*DiazGranados 2014, Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018*) obserwowano istotnie statycznie wyższą skuteczność szczepionek o wysokiej zawartości antygenów w porównaniu do szczepionki standardowej: **VE = 9,0% (95% CI: 5,0%; 13,0%), p < 0,0001.**

Podobnie, gdy w obliczeniach uwzględniono dodatkowo badanie RWE (*Richardson 2015, Miskulin 2018, Young-Xu 2018* oraz *Young-Xu 2019*), obserwowano istotnie statystycznie wyższą efektywność szczepionki HD: **VE = 8,0% (95% CI: 7,0%; 10,0%), p < 0,0001**.

Uwzględnienie badania *DANFLU-1* (RCT QIV) nie zmieniło wnioskowania: **VE = 8,0% (95% CI: 6,0%; 11,0%), p < 0,0001**.

### Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

W metaanalizie badań RCT (*DiazGranados 2014, Gravenstein 2017, Gravenstein 2018*) obserwowano liczbowo wyższą efektywność szczepionki TIV-HD, ale wynik ten nie był znamieny statystycznie VE = 3% (95% CI: -3,0%; 7,0%), p = 0,338. Przeprowadzona metaanaliza badań RCT i RWE (*Richardson 2015* oraz *Miskulin 2018*) choć wskazywała na niższe ryzyko zgonu po zastosowaniu szczepionki TIV-HD, to różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: VE = 2,0% (95% CI: -3,0%; 6,0%), p = 0,4705. Uwzględnienie badania *DANFLU-1* (RCT QIV) nie zmieniło wnioskowania: VE = 2,0% (95% CI: -3,0%; 7,0%), p = 0,3567.

### Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa szczepionki QIV-HD uwzględniono dwie publikacje: *Gandhi-Banga 2023* i *Woo 2022*. Pierwsza z nich przedstawiała dane z rozszerzonego biernego nadzoru nad bezpieczeństwem (EPSS, z ang. *Enhanced Passive Safety Surveillance*) czterowalentnej inaktywowanej szczepionki z wysoką zawartością antygenów wirusa grypy w Niemczech w odniesieniu do szczepienia QIV-SD w Finlandii podczas sezonu grypowego 2021/2022, natomiast w drugiej podano post-marketingowe informacje o bezpieczeństwie

QIV-HD na podstawie bazy VAERS (z ang. *Vaccine Adverse Event Reporting System*).

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Gandhi-Banga 2023* dotyczyła 903 osób zaszczepionych QIV-HD i 1000 pacjentów, którzy otrzymali QIV-SD. Z kolei w próbie *Woo 2022* analizie poddano raporty od 2122 osób. Z próby *Gandhi-Banga 2023* zaprezentowano dane dla wszystkich chorych, którzy zostali zaszczepieni czterowalentną inaktywowaną szczepionką z wysoką zawartością antygenów wirusa grypy i informacje dla podgrupy chorych > 65 lat, którzy otrzymali QIV-SD.

### Bezpieczeństwo

**Okres obserwacji do 7 dni po szczepieniu.** W badaniu *Gandhi-Banga 2023* w Niemczech po szczepieniu QIV-HD u 17 osób odnotowano 53 ADRs – częstość wyniosła 1,88% (95% CI: 1,10%; 3,00%). Czas utrzymywania się tych zdarzeń były znany dla 27 przypadków, z czego 24 (88,9%) ustąpiło tego samego dnia lub w dniu kolejnym, a 3 (11,1%) w ciągu 3 pierwszych dni. Wszyscy wspomniani pacjenci zgłosili co najmniej jedno zdarzenia specjalnego zainteresowania – łącznie odnotowano ich 41 u 17 osób, z częstością wynoszącą 1,88% (95% CI: 1,10%; 3,00%). Wśród najczęstszych AEIs były: reakcje w miejscu iniekcji, ból głowy i ból mięśni. Inne ADRs stwierdzono 12 razy u 5 pacjentów – częstość wyniosła 0,55% (95% CI: 0,18%; 1,29%), w tym najczęściej dreszcze, zmęczenie i uczucie gorąca. Nie stwierdzono żadnych zdarzeń specjalnego zainteresowania ani potencjalnego ryzyka (RMP, z ang. *risk management plan*), takich jak reakcje anafilaktyczne czy zaburzenia układu nerwowego.

Z kolei w Finlandii w okresie do 7 dni po szczepieniu QIV-SD w podgrupie osób w wieku > 65 lat u 1 pacjenta odnotowano 3 ADRs – częstość

wyniosła 1,19% (95% CI: 0,03%; 6,46%). Także u 1 osoby odnotowano 2 AEIs (ból głowy i nudności) oraz 1 inne ADRs (dyskomfort w jamie brzusznej).

**Całkowity okres obserwacji.** W próbie *Gandhi-Banga 2023* 65 ADRs ogółem stwierdzono u 19 (2,10% [95% CI: 1,27%; 3,27%]) zaszczepionych w Niemczech osób. Wśród nich 72,31% stanowiły AEIs – 16 z nich miało nasilenie łagodne, 14 umiarkowane, a 9 ciężkie. Inne ADRs odnotowano 12 razy u 5 pacjentów – ich częstość wyniosła 0,78% (95% CI: 0,31%; 1,59%), w tym najczęściej obserwowano dreszcze i zmęczenie. 1 z nich miało nasilenie łagodne, 4 umiarkowane, a 7 ciężkie.

**Zestawienie informacji EPSS z danymi z ChPL.** W próbie *Gandhi-Banga 2023* odnotowano, że częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, które zaobserwowano do 7 dni po szczepieniu QIV-HD w Niemczech (ból w miejscu szczepienia: 1,55% [95% CI: 0,85%; 2,59%], rumień w miejscu szczepienia: 0,11% [95% CI: 0,00%; 0,62%], ból głowy: 0,66% [95% CI: 0,24%; 1,44%], ból stawów: 0,66% [95% CI: 0,24%; 1,44%] i złe samopoczucie: 0,33% [95% CI: 0,07%; 0,97%]), była znacząco niższa niż ta z Charakterystyki Produktu Leczniczego Efluelda®, w którym zdarzenia te określono jako częste ( $\geq 10\%$ ). W badaniu w ciągu  $\leq 7$  dni po szczepieniu wystąpiły także ADRs, które nie zostały wymienione w ChPL: ciepłota w miejscu szczepienia (1 zdarzenie), zmniejszony apetyt (2 zdarzenia), choroba grypopodobna (1 zdarzenie), przekrwienie błony śluzowej nosa (1 zdarzenie) i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (1 zdarzenie). Z kolei w okresie  $> 7$  dni po zaszczepieniu odnotowano następujące, nieopisane w charakterystyce produktu leczniczego ADRs: zwiększona częstości akcji serca, zaburzenia sercowo-naczyniowe i nadciśnienie tętnicze (po 1 zdarzeniu).

**Dane z bazy VAERS.** Spośród 2122 zgłoszeń AEs (mediana dni do wystąpienia: 0 [zakres: 0-157], średnia dni do wystąpienia: 1,7 [SD: 7,68]) analizowanych w badaniu *Woo 2022, 2018* (95,1%) nie była ciężka (*non-serious*) i obejmowała zdarzenia niepożądane zaobserwowane już także w rejestracyjnym badaniu klinicznym, w tym reakcje w miejscu iniekcji, gorączkę, ból głowy i nudności. W ramach analizy odnotowano 104 (4,9%) ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane – najczęściej miały one charakter neurologiczny. Zgłoszono 11 zgonów u 3 kobiet i 8 mężczyzn w wieku 65-97 lat. Okres między szczepieniem, a zgonem mieścił się w zakresie 0-53 dni. Przyczyną zgonów, dla których dostępna była dokumentacja, były choroby układu krążenia (4 przypadki) i zakażenia (2 przypadki).

## Wnioski

Efluelda to czterowalentna inaktywowana wysokodawkowa (60 µg hemaglutyniny na szczep) szczepionka przeciw grypie, która zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie. Czterokrotne zwiększenie zawartości hemaglutyniny w stosunku do stosowanych standardowo szczepionek indukuje silniejszą odpowiedź immunologiczną i może pokonać część efektów immunostarzenia, zapewniając starszym dorosłym lepszą ochronę przed zachorowaniami na grypę i jej powikłaniami, w tym sercowo-naczyniowymi i hospitalizacjami. Efluelda indukuje istotnie wyższą odpowiedź immunologiczną wobec ocenianych szczepów wirusa grypy u osób w wieku  $\geq 60$  lat w porównaniu do szczepionek standardowych, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Liczne dowody z badań eksperymentalnych oraz dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na większą efektywność szczepionki



wysokodawkowej Efluelda w zakresie zmniejszenia ryzyka zachorowania na grypę oraz hospitalizacji ogółem, z powodu grypy lub zapalenia płuc, z przyczyn sercowo-oddechowych, w porównaniu do szczepionki w standardowej dawce.

Większość przypadków hospitalizacji i zgonów z powodu grypy dotyczy osób z grup podwyższonego ryzyka. Wzrost ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i rozwoju powikłań obserwuje się już po 50 r.ż. bez względu na obecność innych czynników ryzyka. Objęcie refundacją Efluelda populacji w wieku  $\geq 60$  lat (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi) byłoby odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby starszych osób, zapewniając lepszą ochronę przed zachorowaniem na grypę i ciężkim przebiegiem choroby niż oferowane szczepionki w standardowej dawce w grupie szczególnie narażonej na hospitalizacje i zgony z powodu grypy, zmniejszając obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej oraz doprowadzić do zwiększenia wyszczepialności w tej populacji.

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie (QIV-HD) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B poprzez czynne uodpornienie osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia.

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukiwano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 16.10.2023 r):

- *International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (ISIRV)* – z lat 2009-2023;
- *ISPOR Annual European Congress* – z lat 2009-2022;
- *Infectious Diseases Week* – z lat 2016-2023;
- *International Congress on Infectious Diseases* – z lat 2014, 2016, 2018, 2020, 2022;
- *International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management* – z lat 2012-2023.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

Nr	Kwerendy
1	influenza vaccine[all] OR influenza vaccines[nm] OR influenza vaccines[mh]
2	influenza vaccination[all]
3	(antiinfluenza[all] OR anti-influenza[all]) AND vaccination[all]
4	"high dosage"[all] OR "high-dose"[all]
5	#1 OR #2 OR #3
6	#5 AND #4

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

Nr	Kwerendy
1	'influenza vaccine'/exp AND [embase]/lim
2	'influenza vaccination'/exp AND [embase]/lim
3	(antiinfluenza OR 'anti influenza') AND 'vaccination'/exp AND [embase]/lim
4	('high-dose' OR 'high dosage') AND [embase]/lim
5	#1 OR #2 OR #3
6	#4 AND #5

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

Nr	Kwerendy
1	influenza vaccine OR [mh "influenza vaccines"]
2	influenza vaccination
3	(antiinfluenza or anti-influenza) and vaccination
4	"high dosage" OR "high-dose"
5	#1 OR #2 OR #3
6	#5 AND #4

Wyszukiwanie przeprowadzono do 16 października 2023 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Efluelda 2023*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ osoby w wieku poniżej 60 lat</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Efluelda/Fluzone High-Dose Quadrivalent – szczepionka czterowalentna inaktywowana przeciw grypie wysokodawkowa (60 µg hemaglutyniny) czterowalentna (QIV-HD) lub wcześniej stosowany trójwalentny odpowiednik (TIV-HD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania eksperymentalne (RCT) – wymagano potwierdzenia, że próba kliniczna dotyczy szczepionki Efluelda/Fluzone High-Dose Quadrivalent (na podstawie podania nazwy preparatu lub informacji o sponsorze badania), wykluczano badania dotyczące szczepionek inaktywowanych o innej nazwie handlowej lub z brakiem możliwości określenia rodzaju szczepionki, w przypadku badań RWE nie wymagano jednoznacznego określenia nazwy preparatu</li> <li>▪ szczepionki atenuowane, szczepionki rekombinowane, szczepionki w standardowej dawce</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ szczepionka inaktywowana przeciw grypie w standardowej dawce (15 µg hemaglutyniny) czterowalentna (QIV-SD) lub wcześniej stosowany trójwalentny odpowiednik (TIV-SD) (Influvac/Influvac Tetra, Vaxigrip/Vaxigrip Tetra lub inne dopuszczone do obrotu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ szczepionki atenuowane, szczepionki wysokodawkowe, szczepionki rekombinowane</li> <li>▪ ocena obejmująca porównanie różnowalentnych szczepionek (np. QIV-HD vs TIV-SD) lub różnych typów szczepionek</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przeżycie całkowite;</li> <li>▪ jakość życia;</li> <li>▪ immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT);</li> <li>• stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR);</li> <li>• odsetek serokonwersji;</li> <li>• odsetek seroprotekcji;</li> </ul> </li> <li>▪ efektywność szczepionki (VE); zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie zachorowania na grypę, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje/wizyty na SOR;</li> <li>▪ bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena immunogenności i bezpieczeństwa dotycząca szczepionek trójwalentnych (uznano, że walentność szczepionki może wpływać na ocenę tych punktów końcowych, dlatego analizę ograniczono do QIV-HD vs QIV-SD)</li> <li>▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) – umożliwiające bezpośrednie porównanie szczepionki wysokodawkowej z równoważną szczepionką w standardowej dawce, opublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania wczesnej (I/II) fazy</li> <li>▪ badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne</li> <li>▪ badania bez grupy kontrolnej</li> <li>▪ opisy przypadków i serii przypadków</li> <li>▪ badania nieopublikowane w pełnym tekście</li> </ul>

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionki Efluelda, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko

aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

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

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały szczepionkę QIV-HD w populacji osób w wieku 60 lat lub więcej. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy [REDAKTOWANE], wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby [REDAKTOWANE] do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Sterne 2019, Higgins 2023*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali



NICE (NICE 2015), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (Wells 2015). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

## 2.5 Analiza statystyczna

Zgodnie z zaleceniami EMA i FDA w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych (EMA 2016, FDA 2007).

Zgodnie z zaleceniami EMA (EMA 2016) i FDA (FDA 2007) ocenę immunogenności szczepionek przeprowadza się dla **każdego zawartego w szczepionce szczepu**. Należy uwzględnić badanie swoistych poziomów mian **przeciwciał przeciw hemaglutyninie** w teście hamowania hemaglutynacji (ang. *hemagglutination-inhibition* – HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (w przypadku osób starszych w 21 dniu), które nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki oraz **test seroneutralizacji**, oceniający funkcjonalne przeciwciała, zazwyczaj przeprowadzany jako ocena zdolności ludzkiej surowicy w różnych rozcieńczeniach do hamowania namnażania wirusa grypy.

Immunogenność w przypadku przeciwciał anty-HA obejmuje ocenę **średniej geometrycznej miana przeciwciał anty-HA** (ang. *geometric mean antibody titer* – GMT); **serokonwersji** (odsetka pacjentów z czterokrotnym wzrostem miana przeciwciał anty-HA lub zmianą z miana niewykrywalnego na miano przeciwciał  $\geq 40$ ) oraz **seroprotekcji** (odsetek chorych z ochronnym mianem przeciwciał anty-HA  $\geq 40$ ); oraz **stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał anty-HA** (miana przed i po szczepieniu) – GMTR.

Ocena powyższych parametrów pozwala stwierdzić, czy wystąpiła **istotna odpowiedź immunologiczna** wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA i FDA. EMA zaleca aby obserwowane wartości u osób powyżej 60 roku życia wynosiły **powyżej 30% w przypadku serokonwersji, 60% dla seroprotekcji i powyżej 2,0 dla GMTR**; a u dorosłych w wieku 18-60 odpowiednio:  $>40\%$ ,  $>70\%$  i  $>2,5$  (EMA 1997). Oszacowane parametry immunogenności powinny być podane z 95% przedziałem ufności, FDA zmodyfikowało zalecenia EMA i wskazuje, że w ocenie należy potwierdzić, że w przypadku osób  $> 65$  roku życia **dolny zakres 95% CI dla serokonwersji wynosi co najmniej 30%**, a dla **seroprotekcji – 60%**, natomiast u osób  $\leq 65$  roku życia, odpowiednio:  $\geq 40\%$  i  $\geq 70\%$  (FDA 2007).

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

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2022). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wyniki na wykresach przedstawiono w postaci RR, natomiast w tabeli podsumowującej wyniki metaanaliz wartości te przeliczono dodatkowo na efektywność szczepionki  $VE = (1-RR) \times 100$  i wyrażono w procentach. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2023).

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

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ogółem w ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano 199 opracowań wtórnych, które oceniano pod kątem kryteriów przyjętych dla przeglądów systematycznych włączanych do niniejszej analizy. Poszukiwano przeglądów systematycznych, w których przedstawiono informacje:

- skuteczności klinicznej szczepionki czterowalentnej inaktywowanej przeciw grypie, wysokodawkowej (60 µg hemaglutyniny; QIV-HD) lub jej wcześniej stosowanego trójwalentnego odpowiednika (TIV-HD) w odniesieniu do odpowiednio szczepionki czterowalentnej inaktywowanej przeciw grypie w standardowej dawce (15 µg hemaglutyniny; QIV-SD) i jej wcześniej stosowanego trójwalentnego odpowiednika (TIV-SD);
- ocenę bezpieczeństwa i/lub immunogenności *stricte* dla zestawienia QIV-HD vs QIV-SD.

Włączano opracowania, w których wyróżniono docelową dla niniejszego raportu grupę osób (w wieku 60 lat i więcej) lub gdy stanowiła ona większość analizowanej populacji na podstawie włączonych badań.

Ostatecznie z 14 przeglądów analizowanych w pełnym tekście, do opisu włączono 8 przeglądów systematycznych: *Chahine 2021*, *Comber 2023*, *Lee 2018*, *Lee 2021*, *Lee 2023*, *Leibovici Weissman 2021*, *Minozzi 2022* i *Wilkinson 2017*. Szczegółową listę wykluczonych opracowań wtórnych, wraz z przyczynami ich nieuwzględnienia w analizie, zamieszczono w załączniku. Z włączonych opracowań wypisywano wyniki dotyczące prób uwzględnionych w raporcie, jeśli były prezentowane oddzielnie lub rezultaty metaanaliz, także w przypadku, gdy zawierały one próby wykluczone z niniejszej analizy.

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

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

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

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

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów uwzględnionych w analizie.

<i>Chahine 2021</i>	<i>Comber 2023</i>	<i>Lee 2018</i>	<i>Lee 2021</i>	<i>Lee 2023</i>	<i>Leibovici Weissman 2021</i>	<i>Minozzi 2022</i>	<i>Wilkinson 2017</i>
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO PROSPERO.
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>							
NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Przeszukano następujące bazy danych: Pubmed (2010-kwiecień 2020) i <i>Google Scholar</i> (2010-kwiecień 2020) oraz dodatkowo <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , informacje z ChPL i strony producentów; dodatkowo przeszukano referencje włączonych badań; uwzględniono tylko publikacje w języku angielskim.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health</i> i <i>The Cochrane Library</i> w dniach 26 września 2019 do 7 lutego 2020 r.; dodatkowo przeszukano referencje włączonych prób oraz szarą literaturę, próby nieopublikowane i badania w toku.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, <i>Web of Science database</i> w okresie do 1 marca 2018 r.; ograniczono się do publikacji przedstawiających badania z udziałem ludzi, opublikowanych w języku angielskim, dla których dostępne były publikacje pełnotekstowe.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, <i>Web of Science database</i> w okresie do 31 maja 2020 r.; ograniczono się do publikacji przedstawiających badania z udziałem ludzi, opublikowanych w języku angielskim, dla których dostępne były publikacje pełnotekstowe.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, <i>Web of Science database</i> w okresie do 30 kwietnia 2023 r.; ograniczono się do publikacji przedstawiających badania z udziałem ludzi, opublikowanych w języku angielskim, dla których dostępne były publikacje pełnotekstowe.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline; nie zastosowano ograniczeń czasowych ani językowych; w celu odnalezienia nieopublikowanych badań przeszukano referencje włączonych prób, odpowiednie konferencje naukowe, rejestry prób klinicznych oraz badania w toku.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline, Embase, The Cochrane Library w okresie 1991 r. do 15 grudnia 2020 r., dodatkowo przeszukano referencje istotnych publikacji, w tym wcześniej opublikowane przeglądy systematyczne.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, Cochrane Library, dodatkowo <i>World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform</i> i <i>ClinicalTrials.gov</i> oraz materiały konferencyjne z 5 ostatnich lat; nie zastosowano ograniczeń czasowych, językowych oraz na status publikacji.
<b>Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań czytanych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badaniu pierwotnym [pyt. 9], związanych w szczególności z:</b> <u>dla badań RCT:</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem <u>dla badań bez randomizacji:</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i> ) oraz doбором próby							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

<i>Chahine 2021</i>	<i>Comber 2023</i>	<i>Lee 2018</i>	<i>Lee 2021</i>	<i>Lee 2023</i>	<i>Leibovici Weissman 2021</i>	<i>Minozzi 2022</i>	<i>Wilkinson 2017</i>
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]							
nd.	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i> ) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Jakość wszystkich włączonych w niniejszym raporcie przeglądów systematycznych z metaanalizą uznano za krytycznie niską.

Włączone przeglądy systematyczne wskazują, że szczepionka przeciw grypie HD w odniesieniu do szczepionki przeciw grypie SD jest istotnie statystycznie skuteczniejsza w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie (dotyczyło to tak sezonów, w których składniki szczepionki sklasyfikowano jako dobrze dopasowane do szczepów krążących, jak sezonów bez odpowiedniego dopasowania), jak i szeregu dodatkowych punktów końcowych, oceniających poszczególne powikłania pogrypowe, w tym częstość chorób grypopodobnych, hospitalizacji z powodu grypy, przyjęć do szpitala czy na SOR spowodowanych zapaleniem płuc czy hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pozyskane dane o bezpieczeństwie dowodzą z kolei, że jest szczepionki QIV-HD lub TIV-HD są dobrze tolerowane, choć niektóre zdarzenia niepożądane mogą być znamienne częstsze podczas ich stosowania w porównaniu do wykorzystania szczepionek ze standardową zawartością antygenów wirusa grupy, jak na przykład ból, obrzęk czy zdarzenia w miejscu iniekcji.

Opisane przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone.

Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Chahine 2021</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena immunogenności, skuteczności i bezpieczeństwa czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie z wysoką zawartością antygenów wirusa u dorosłych</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przegląd systematyczny, przeszukano następujące bazy danych: PubMed (2010-kwiecień 2020) i <i>Google Scholar</i> (2010-kwiecień 2020) oraz dodatkowo <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>, informacje z ChPL i strony producentów; dodatkowo przeszukano referencje włączonych badań; uwzględniono tylko publikacje w języku angielskim</li> <li>▪ Interwencja: QIV-HD lub TIV-HD</li> <li>▪ Populacja: osoby starsze w wieku <math>\geq 65</math> lat</li> <li>▪ Punkty końcowe: skuteczność, efektywność, immunogenność i bezpieczeństwo</li> <li>▪ Rodzaj badań: badania z randomizacją i próby bez randomizacji</li> <li>▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska</li> </ul>	<p>Włączone badania z randomizacją, w których zaprezentowano informacje na temat immunogenności i bezpieczeństwa porównania QIV-HD vs QIV-SD: <i>Sanchez 2020</i>.</p> <p>Włączone badania z randomizacją, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>DiazGranados 2014</i>.</p> <p>Włączone badania bez randomizacji, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>Shay 2017, Young-Xu 2018 i Young-Xu 2019</i>.</p>	<p><b>Immunogenność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Sanchez 2020:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ QIV-HD IM (N = 60): GMT dla A(H1N1): 16,00 (95% CI: 10,19; 25,11), GMT dla A(H3N2): 16,93 (95% CI: 10,99; 26,10), GMT dla B-Vic: 10,69 (95% CI: 7,05; 16,21) i GMT dla B-Yam: 7,51 (95% CI: 4,93; 11,45)</li> <li>○ QIV-HD SC (N = 60): GMT dla A(H1N1): 9,25 (95% CI: 6,11; 14,00), GMT dla A(H3N2): 8,31 (95% CI: 5,54; 12,46), GMT dla B-Vic: 6,92 (95% CI: 4,79; 9,99) i GMT dla B-Yam: 4,68 (95% CI: 3,34; 6,56)</li> <li>○ QIV-SD SC (N = 55): GMT dla A(H1N1): 6,56 (95% CI: 4,36; 9,86), GMT dla A(H3N2): 4,85 (95% CI: 3,08; 7,63), GMT dla B-Vic: 2,88 (95% CI: 2,08; 3,99) i GMT dla B-Yam: 3,11 (95% CI: 2,29; 4,24)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>DiazGranados 2014:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jakikolwiek typ lub podtyp grypy: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIV-HD (N = 15991): 1,2% pacjentów miało grypę typu A (&lt;0,1% A[H1N1] i 1,1% A[H3N2]), a 0,2% grypę typu B</li> <li>▪ TIV-SD (N = 15998): 1,6% pacjentów miało grypę typu A (&lt;0,1% A[H1N1] i 1,4% A[H3N2]), a &lt;0,1% grypę typu B</li> <li>▪ rVE wyniosło odpowiednio 24,0% (95% CI: 7,8%; 37,4%) dla grypy typu A, 11,1% (95% CI: -159,6%; 70,2%) dla A(H1N1), 24,0% (95% CI: 7,8%; 37,4%) dla A(H3N2) i 25,5% (95% CI: -15,7%; 52,4%) dla grypy typu B</li> </ul> </li> <li>○ Grypa o typie lub podtypie podobnym do szczepionki:</li> </ul> </li> </ul>	<p>Wykazano, że szczepionka QIV-HD jest immunogenna, bezpieczna i skuteczna w zapobieganiu grypie u osób starszych i powinna być zalecana jako szczepienie pierwszego wyboru w tej populacji. Oceniana szczepionka może być szczególnie użyteczna u osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań pogrypowych tj. osób z chorobami współistniejącymi lub zamieszkujących placówki opieki długoterminowej.</p>



Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIV-HD (N = 15991): 0,1% pacjentów miało grypę typu A (0% A[H1N1] i 0,1% A[H3N2]), a &lt;0,1% grypę typu B</li> <li>▪ TIV-SD (N = 15998): 0,2% pacjentów miało grypę typu A (&lt;0,1% A[H1N1] i 0,2% A[H3N2]), a 0,1% grypę typu B</li> <li>▪ rVE wyniosło odpowiednio 45,2% (95% CI: -2,2%; 71,5%) dla grypy typu A, 100% (95% CI: -3801,0%; 100%) dla A(H1N1), 43,3% (95% CI: -6,1%; 70,7%) dla A(H3N2) i 64,3% (95% CI: -5,0%; 89,9%) dla grypy typu B</li> </ul>	
			<b>Efektywność:</b>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Shay 2017</i>: analiza danych zebranych od 6 mln osób w bazie Medicare w czasie dwóch sezonów grupowych wykazała większą skuteczność TIV-HD vs TIV-SD w zapobieganiu zgonom pogrypowym, rVE = 24,0% (95% CI: 0,6%; 42%)</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Young-Xu 2018</i>: analiza danych zebranych od 73773 weteranów w czasie jednego sezonu grupowego wykazała większą skuteczność TIV-HD vs TIV-SD w zapobieganiu hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc, rVE = 25% (95% CI: 3%; 43%) oraz wizyt ambulatoryjnych z dowolnej przyczyny, rVE = 5% (95% CI: 2%; 8%)</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Young-Xu 2019</i>: analiza danych od 1,7 mln weteranów w czasie &gt;5 sezonów grupowych wykazała większą skuteczność TIV-HD vs TIV-SD w zapobieganiu hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc, rVE = 14% (95% CI: 6%; 22%), hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych, rVE = 18% (95% CI: 15%; 21%) oraz hospitalizacji z dowolnej przyczyny, rVE = 10% (95% CI: 8%; 12%)</li> </ul>	
			<b>Bezpieczeństwo:</b>	

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sanchez 2020:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Spodziewane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji (QIV-HD IM [N = 60] vs QIV-HD SC [N = 60] vs QIV-SD SC [N = 55]): ból (30% vs 45,0% vs 25,5%), rumień (18,3% vs 31,7% vs 20,0%), obrzęk (15,0% vs 28,3% vs 23,6%), stwardnienie (3,3% vs 11,7% vs 3,6%) i siniaki (0% vs 0% vs 0%)</li> <li>○ Spodziewane ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane (QIV-HD IM [N = 60] vs QIV-HD SC [N = 60] vs QIV-SD SC [N = 55]): ból mięśni (15,0% vs 26,7% vs 12,7%), ból głowy (5,0% vs 8,3% vs 0%), złe samopoczucie (1,7% vs 5,0% vs 3,6%), dreszcze (0% vs 1,7% vs 3,6%) i gorączka (0% vs 0% vs 0%)</li> <li>○ Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (QIV-HD IM [N = 60] vs QIV-HD SC [N = 60] vs QIV-SD SC [N = 55]): 6,7% vs 6,7% vs 14,5%; większość z nich miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i występowały do 3 dni po szczepieniu, a ustępowały w okresie do 7 dni</li> <li>○ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (QIV-HD IM [N = 60] vs QIV-HD SC [N = 60] vs QIV-SD SC [N = 55]): 1,7% vs 5,0% vs 7,3%; najczęściej świąt w miejscu iniekcji</li> <li>○ Nie odnotowano niespodziewanych zdarzeń niepożądanych, prowadzących do przerwania badania, zgonów, jak i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>Comber 2023</b> Cel: ocena immunogenności, skuteczności i bezpieczeństwa czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą; przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health</i> i <i>The Cochrane Library</i> w dniach 26 wrzesień 2019</li> </ul>	<p>Włączone badania z randomizacją, w których zaprezentowano informacje na temat immunogenności i bezpieczeństwa porównania QIV-HD vs QIV-SD: Sanchez 2020.</p>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DiazGranados 2014 (TIV-HD vs TIV-SD):           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ VE zapobiegania potwierdzonym laboratoryjnie i zdefiniowanym w protokole chorobom grypopodobnym: 24,2% (95% CI: 9,7%; 36,5%)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Na podstawie ograniczonych danych wskazano, że szczepionka przeciw grypie HD w odniesieniu do szczepionki przeciw grypie SD</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>grypie z wysoką zawartością antygenów wirusa u dorosłych</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili potencjalnego konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<p>do 7 lutego 2020 r.; dodatkowo przeszukano referencje włączonych prób oraz szarą literaturę, próby nieopublikowane i badania w toku.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interwencja: QIV-HD lub TIV-HD w odniesieniu do QIV-SD vs TIV-SD</li> <li>▪ Populacja: osoby w wieku <math>\geq 18</math> lat, bez względu na stan zdrowia</li> <li>▪ Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>główne dotyczące skuteczności lub efektywności (potwierdzona laboratoryjnie grypa, zgony związane z grypą, hospitalizacje związane z grypą, zdarzenia sercowo-naczyniowe związane z grypą, zapalenie płuc lub choroby dolnych dróg oddechowych związane z grypą), dodatkowe dotyczące skuteczności lub efektywności (choroba grypopodobna według międzynarodowej definicji, choroby układu oddechowego [wg ICD-9 i ICD-10] lub śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zaostrzenie choroby pierwotnej, w przypadku której wcześniej występowała choroba układu oddechowego lub układu krążenia), bezpieczeństwo (ogólnoustrojowe lub miejscowe AEs) oraz dodatkowe bezpieczeństwo u kobiet w ciąży (np. poronienie, urodzenie martwego dziecka czy wady wrodzone)</li> </ul> </li> <li>▪ Rodzaj badań: randomizowane badania kliniczne, badania bez randomizacji i z grupą kontrolną, badanie <i>quasi</i>-eksperymentalne,</li> </ul>	<p>Włączone badania z randomizacją, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>DiazGranados 2014</i> (+ dwie dodatkowe publikacje <i>DiazGranados 2014a</i> [opisane w niniejszym raporcie jako <i>DiazGranados 2015</i>] i <i>DiazGranados 2015a</i>) i <i>Gravenstein 2017</i>.</p> <p>Włączone badania bez randomizacji, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>Izurietta 2019</i>, <i>Izurietta 2015</i>, <i>Shay 2017</i>, <i>Young-Xu 2018</i>, <i>Young-Xu 2019</i>, <i>Richardson 2015</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ VE zapobiegania grypie typu A(H3N2): 23,3% (95% CI: 6,0%; 37,5%)</li> <li>○ VE zapobiegania chorobom grypopodobnym według zmodyfikowanej definicji CDC: 20,6% (95% CI: -4,6%; 39,9%)</li> <li>○ VE zapobiegania chorobom układu oddechowego: 18,3% (95% CI: 5,0%; 29,8%)</li> <li>○ VE zapobiegania hospitalizacją z jakiegokolwiek powodu: 6,9% (95% CI: 0,5%; 12,8%)</li> <li>○ VE zapobiegania ciężkim zdarzeniom sercowo-naczyniowym: 17,7% (95% CI: 6,6%; 27,4%)</li> <li>○ VE zapobiegania zapaleniu płuc: 39,8% (95% CI: 19,3%; 55,1%)</li> <li>▪ <i>Gravenstein 2017</i> (TIV-HD vs TIV-SD): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ VE zapobiegania hospitalizacji spowodowanej chorobami układu oddechowego: 12,7% (95% CI: 1,8%; 22,4%)</li> <li>○ VE zapobiegania hospitalizacji z powodu zapalenia płuc: 20,9% (95% CI: 4,7%; 73,3%)</li> <li>○ VE zapobiegania hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu: 6,7% (95% CI: 1,5%; 11,6%)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Efektywność (TIV-HD vs TIV-SD):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ VE zapobiegania hospitalizacji związanej z grypą lub zapaleniem płuc – metaanaliza danych z badań <i>Richardson 2015</i>, <i>Young-Xu 2018</i> i <i>Young-Xu 2019</i>: 13,5% (95% CI: 7,3%; 19,3%) – model efektów statycznych i 13,7% (95% CI: 9,5%; 17,7%) – model efektów losowych</li> <li>○ VE zapobiegania jakiegokolwiek hospitalizacji – metaanaliza danych z badań <i>Izurietta 2019</i> i <i>Lu 2019</i>: 10,6% (95% CI: 8,8%; 12,4%) – model efektów statycznych i 11,8% (95% CI: 6,4%; 17,0%) – model efektów losowych</li> </ul>	<p>jest skuteczniejsza w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie, jak i szeregu surogatowych punktów końcowych, ale też wiąże się z większą liczbą zdarzeń niepożądanych.</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>prospektywne i retrospektywne badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, analityczne badania przekrojowe; badania bez grupy kontrolnej włączano w ocenie bezpieczeństwa; nie włączano badań na zwierzętach, opisów przypadków, prób odnośnie immunogenności, badań prowadzonych w okresie pandemii, prób oceniających szczepionki pandemiczne, przedpandemiczne i odzwierzęce oraz badań dotyczących szczepionek śródskórnych (<i>intradermal</i>) wysokodawkowych przeciw grypie, która była zarejestrowana i dostępna w sezonie 2019/2020 na terenie EU/EEA (choć mogły być one uwzględnione w ocenie komparatora)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ VE zapobiegania jakichkolwiek wizyt szpitalnych związanych z gripą – metaanaliza danych z badań <i>Izurieta 2015</i>, <i>Izurieta 2019</i>, <i>Lu 2019</i>, <i>Shay 2017</i> i <i>Yong-Xu 2018</i>: 10,4% (95% CI: 9,1%; 11,7%) – model efektów stałych i 13,1% (95% CI: 8,4%; 17,7%) – model efektów losowych</li> <li>○ VE zapobiegania jakichkolwiek wizyt w gabinecie lekarskim związanych z gripą – metaanaliza danych z badań <i>Izurieta 2019</i> i <i>Shay 2017</i>: 3,5% (95% CI: 1,5%; 5,5%) – model efektów stałych i 12,0% (95% CI: -1,2%; 23,4%) – model efektów losowych</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo ogółem (szczepionki HD vs szczepionki SD):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reakcje w miejscu iniekcji: RR = 1,40 (95% CI: 1,20; 1,64) – model efektów stałych</li> <li>○ Ból: RR = 1,55 (95% CI: 1,43; 1,67) – model efektów stałych i RR = 1,56 (95% CI: 1,26; 1,93) – model efektów losowych</li> <li>○ Wybroczyny: RR = 1,00 (95% CI: 0,56; 1,80) – model efektów stałych</li> <li>○ Stwardnienie: RR = 1,63 (95% CI: 1,10; 2,39) – model efektów stałych</li> <li>○ Zaczerwienienie i rumień: RR = 1,32 (95% CI: 1,15; 1,51) – model efektów stałych i RR = 1,41 (95% CI: 0,91; 2,18) – model efektów losowych</li> <li>○ Obrzęk: RR = 1,84 (95% CI: 1,49; 2,27) – model efektów stałych i RR = 2,20 (95% CI: 1,12; 4,32) – model efektów losowych</li> <li>○ W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic między grupami (ogólnoustrojowe AEs, gorączka, ból głowy, złe samopoczucie, ból mięśni,</li> </ul>	

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Lee 2018</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i efektywności inaktywowanych szczepionek przeciw grypie z wysoką zawartością antygenów wirusa w porównaniu do szczepionek ze standardową zawartością wirusa</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny z metaanalizą; przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, <i>Web of Science database</i> w okresie do 1 marca 2018 r.; ograniczono się do publikacji przedstawiających badania z udziałem ludzi, opublikowanych w języku angielskim, dla których dostępne były publikacje pełnotekstowe</li> <li>Interwencja: TIV-HD vs TIV-SD; wykluczano badania z zastosowaniem szczepionek przeciw grypie pandemicznej, ptasiej czy świńskiej, a także monowalentnych i biwalentnych</li> <li>Populacja: osoby w wieku <math>\geq 65</math> lat</li> <li>Punkty końcowe: skuteczności/efektywności, w tym grypa potwierdzona laboratoryjnie lub prawdopodobnie choroby grypopodobne, hospitalizacje z powodu grypy, zapalenia płuc czy zdarzeń sercowo-oddechowych, hospitalizacje ogółem, zgony na oddziale ratunkowym lub w szpitalu spowodowane grypą, zgony ogółem; wykluczano badania oceniające tylko immunogenność</li> <li>Rodzaj badań: próby z randomizacją i bez niej</li> </ul>	<p>Włączone badania z randomizacją, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>DiazGranados 2013</i>, <i>DiazGranados 2014</i> (+ jedna dodatkowa publikacja <i>DiazGranados 2015a</i>) oraz <i>Gravenstein 2017</i> i <i>Gravenstein 2017a</i> (opisane w niniejszym raporcie jako <i>Gravenstein 2018</i>).</p> <p>Włączone badania bez randomizacji, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>Izurietta 2015</i>, <i>Shay 2017</i>, <i>Yong-Xu 2018</i> i <i>Richardson 2015</i>.</p>	<p>dreszcze, biegunka, zmęczenie)</p> <p>Bezpieczeństwo w populacji <math>\geq 65</math> lat nie zaprezentowano w tej tabeli, gdyż przedstawiało ono jedynie porównanie TIV-HD vs TIV-SD. Ogółem wskazano, że jest ono podobne, jak w populacji ogólnej osób dorosłych.</p> <p><b>Skuteczność/efektywność (osoby w wieku <math>\geq 65</math> lat):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Choroby grypopodobne: OR = 0,81 (95% CI: 0,71; 0,91), IS</li> <li>Hospitalizacje z powodu grypy: OR = 0,82 (95% CI: 0,74; 0,92), IS</li> <li>Hospitalizacje z powodu zapalenie płuc: OR = 0,73 (95% CI: 0,60; 0,88), IS</li> <li>Hospitalizacje z powodu zdarzeń sercowo-oddechowych: OR = 0,82 (95% CI: 0,72; 0,93), IS</li> <li>Hospitalizacje ogółem: OR = 0,93 (95% CI: 0,86; 1,01), NS</li> <li>Zgony z powodu grypy: OR = 0,78 (95% CI: 0,51; 1,18), NS</li> <li>Zgony ogółem: OR = 1,03 (95% CI: 0,88; 1,21), NS</li> </ul>	<p>Dostępne dane kliniczne sugerują, że TIV-HD jest skuteczniejszy niż TIV-SD w zmniejszaniu skutków klinicznych wynikających z zakażeniem grypą u osób starszych i powinien być stosowany wśród nich jako rutynowa opcja terapeutyczna.</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska</li> </ul>			
<p><b>Lee 2021</b> (aktualizacja Lee 2018)</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i efektywności inaktywowanych szczepionek przeciw grypie z wysoką zawartością antygenów wirusa w porównaniu do szczepionek ze standardową zawartością wirusa</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny z metaanalizą; przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, <i>Web of Science database</i> w okresie do 31 maja 2020 r.; ograniczono się do publikacji przedstawiających badania z udziałem ludzi, opublikowanych w języku angielskim, dla których dostępne były publikacje pełnotekstowe</li> <li>Interwencja: TIV-HD vs TIV-SD; wykluczano badania z zastosowaniem szczepionek przeciw grypie pandemicznej, ptasiej czy świńskiej, a także monowalentnych i biwalentnych</li> <li>Populacja: osoby w wieku <math>\geq 65</math> lat</li> <li>Punkty końcowe: skuteczności/efektywności, w tym grypa potwierdzona laboratoryjnie lub prawdopodobnie choroby grypopodobne, hospitalizacje z powodu grypy, zapalenia płuc, zapalenia płuc i grypy czy zdarzeń sercowo-oddechowych, hospitalizacje ogółem, zgony na oddziale ratunkowym lub w szpitalu spowodowane grypą, zgony ogółem; wykluczano badania oceniające tylko immunogenność</li> <li>Rodzaj badań: próby z randomizacją i bez niej</li> <li>Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska</li> </ul>	<p>Włączone badania z randomizacją, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>DiazGranados 2013, DiazGranados 2014</i> (+ jedna dodatkowa publikacja <i>DiazGranados 2015a</i>) oraz <i>Gravenstein 2017</i> i <i>Gravenstein 2017a</i> (opisane w niniejszym raporcie jako <i>Gravenstein 2018</i>).</p> <p>Włączone badania bez randomizacji, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>Izurieta 2015, Shay 2017, Young-Xu 2018, Young-Xu 2019, Young-Xu 2020</i> i <i>Richardson 2015</i>.</p>	<p><b>Skuteczność/efektywność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Choroby grypopodobne: OR = 0,84 (95% CI: 0,74; 0,96), IS</li> <li>Hospitalizacje z powodu grypy: OR = 0,88 (95% CI: 0,84; 0,93), IS</li> <li>Hospitalizacje z powodu zapalenie płuc i grypy: OR = 0,87 (95% CI: 0,81; 0,93), IS</li> <li>Hospitalizacje z powodu zapalenie płuc: OR = 0,73 (95% CI: 0,62; 0,85), IS</li> <li>Hospitalizacje z powodu zdarzeń sercowo-oddechowych: OR = 0,82 (95% CI: 0,79; 0,86), IS</li> <li>Hospitalizacje ogółem: OR = 0,92 (95% CI: 0,89; 0,95), IS</li> <li>Zgony z powodu grypy: OR = 0,78 (95% CI: 0,51; 1,18), NS</li> <li>Zgony ogółem: OR = 0,98 (95% CI: 0,90; 1,05), NS</li> <li>Zgony z powodu zapalenia płuc i grypy: OR = 0,60 (95% CI: 0,44; 0,81), IS</li> <li>Zgony z powodu zdarzeń sercowo-oddechowych: 0,72 (95% CI: 0,68; 0,77), IS</li> </ul>	<p>Dostępne dane kliniczne sugerują, że TIV-HD jest skuteczniejszy niż TIV-SD w redukcji przypadków zakażeń grypą i zmniejszeniu częstości jej powikłań u osób w wieku <math>\geq 65</math> lat, bez względu na krążący szczep i dopasowanie antygenowe.</p>
<p><b>Lee 2023</b> (aktualizacja Lee 2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny z metaanalizą; przeszukano następujące bazy danych: Medline,</li> </ul>	<p>Włączone badania z randomizacją, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-</p>	<p><b>Skuteczność/efektywność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Choroby grypopodobne: OR = 0,86 (95% CI: 0,77; 0,96), IS</li> </ul>	<p>Dostępne dane kliniczne w dalszym ciągu potwierdzają, że</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Cel</u>: ocena skuteczności i efektywności inaktywowanych szczepionek przeciw grypie z wysoką zawartością antygenów wirusa w porównaniu do standardową zawartością wirusa</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: Sanofi Pasteur</p>	<p>EMBASE, <i>Web of Science database</i> w okresie do 30 kwietnia 2023 r. oraz dodatkowo nieopublikowane badania wymienione w referencjach odnalezionych badań, odpowiednie materiały konferencyjne, rejestry badań i bazy danych prób w toku; ograniczono się do publikacji przedstawiających badania z udziałem ludzi, opublikowanych w języku angielskim, dla których dostępne były publikacje pełnotekstowe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interwencja: TIV-HD lub QIV-HD vs TIV-SD lub QIV-SD; wykluczano badania z zastosowaniem szczepionek przeciw grypie pandemicznej, ptasiej czy świńskiej, a także monowalentnych i biwalentnych oraz podawanych inaczej niż domięśniowo</li> <li>▪ Populacja: osoby w wieku <math>\geq 65</math> lat</li> <li>▪ Punkty końcowe: skuteczności/efektywności, w tym grypa potwierdzona laboratoryjnie lub prawdopodobnie choroby grypopodobne, hospitalizacje z powodu grypy, zapalenia płuc, zapalenia płuc i grypy czy zdarzeń sercowo-oddechowych, hospitalizacje ogółem, zgony na oddziale ratunkowym lub w szpitalu spowodowane grypą, zgony ogółem oraz immunogenność i bezpieczeństwo</li> <li>▪ Rodzaj badań: próby z randomizacją i bez niej; nie włączano klasterowych badań z randomizacją, prób I fazy oraz badań</li> </ul>	<p>HD vs TIV-SD: <i>DANFLU-1</i> (publikacja <i>Johansen 2023</i>).</p> <p>Włączone badania z randomizacją, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>DiazGranados 2013</i>, <i>DiazGranados 2014</i> (+ jedna dodatkowa publikacja <i>DiazGranados 2015a</i>) oraz <i>Gravenstein 2017</i> i <i>Gravenstein 2017a</i> (opisane w niniejszym raporcie jako <i>Gravenstein 2018</i>).</p> <p>Włączone badania bez randomizacji, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>Izurieta 2015</i>, <i>Shay 2017</i>, <i>Yong-Xu 2018</i>, <i>Young-Xu 2019</i>, <i>Young-Xu 2020</i>, <i>Saade 2022</i>, <i>Machado 2021</i>, <i>Balasubramani 2020</i> i <i>Richardson 2015</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hospitalizacje lub wizyty na SOR z powodu grypy: OR = 0,90 (95% CI: 0,86; 0,93), IS</li> <li>▪ Hospitalizacje lub wizyty na SOR z powodu zapalenie płuc: OR = 0,96 (95% CI: 0,91; 1,00)</li> <li>▪ Hospitalizacje z powodu grypy: OR = 0,89 (95% CI: 0,84; 0,93), IS</li> <li>▪ Hospitalizacje z powodu grypy i zapalenia płuc: OR = 0,86 (95% CI: 0,79; 0,92), IS</li> <li>▪ Hospitalizacje z powodu chorób układu oddechowego: OR = 0,85 (95% CI: 0,80; 0,91), IS</li> <li>▪ Hospitalizacje z powodu zapalenia płuc: OR = 0,72 (95% CI: 0,59; 0,88), IS</li> <li>▪ Hospitalizacje z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych: OR = 0,87 (95% CI: 0,85; 0,90), IS</li> <li>▪ Hospitalizacje z powodu zdarzeń sercowo-oddechowych: OR = 0,83 (95% CI: 0,81; 0,86), IS</li> <li>▪ Hospitalizacje ogółem: OR = 0,92 (95% CI: 0,89; 0,94), IS</li> </ul>	<p>inaktywowane szczepionki przeciw grypie z wysoką zawartością antygenów wirusa w porównaniu do standardową zawartością wirusa są bardziej skuteczne w leczeniu ciężkich przypadków grypy u osób w wieku <math>\geq 65</math> lat.</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>przeprowadzonych w czasie pandemii grypy, jak i oceniające dawki uzupełniające (<i>booster</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska</li> </ul>			
<p><b>Leibovici Weissman 2021</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa trójwartentnych szczepionek przeciw grypie z wysoką zawartością antygenów wirusa u osób dorosłych i z obniżoną odpornością</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Autorzy nie zgłosili potencjalnego konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny z metaanalizą; przeszukano następujące bazy danych: Medline; nie zastosowano ograniczeń czasowych ani językowych; w celu odnalezienia nieopublikowanych badań przeszukano referencje włączonych prób, odpowiednie konferencje naukowe, rejestry prób klinicznych oraz badania w toku</li> <li>Interwencja: TIV-HD vs TIV-SD; wykluczano szczepionki stosowane nie domięśniowo</li> <li>Populacja: dorośli</li> <li>Punkty końcowe: główny – potwierdzona laboratoryjnie grypa spowodowana przez dany typ i podtyp wirusa; dodatkowe – zgony z jakiegokolwiek powodu, hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu, hospitalizacje z powodu grypy i/lub zapalenia płuc, wizyty na SOR lub nieplanowane wizyty medyczne, zapalenia płuc, choroby układu oddechowego, zdarzenia niepożądane oraz ocena parametrów immunologicznych</li> <li>Rodzaj badań: RCT; wykluczano badania I fazy, próby przeprowadzane w okresie pandemii grypy lub próby oceniające dawki uzupełniające (<i>booster</i>); w badaniach oceniających dwie dawki danej szczepionki przyjmowano wyższą jako</li> </ul>	<p>Włączone badania z randomizacją, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>DiazGranados 2013</i>, <i>DiazGranados 2014</i> (+ dwie dodatkowe publikacje <i>DiazGranados 2015</i> i <i>DiazGranados 2015a</i>).</p>	<p><b>Skuteczność/efektywność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Choroby grypopodobne: OR = 0,86 (95% CI: 0,77; 0,96), IS</li> <li>Hospitalizacje lub wizyty na SOR z powodu grypy: OR = 0,90 (95% CI: 0,86; 0,93), IS</li> <li>Hospitalizacje lub wizyty na SOR z powodu zapalenie płuc: OR = 0,96 (95% CI: 0,91; 1,00)</li> <li>Hospitalizacje z powodu grypy: OR = 0,89 (95% CI: 0,84; 0,93), IS</li> <li>Hospitalizacje z powodu grypy i zapalenia płuc: OR = 0,86 (95% CI: 0,79; 0,92), IS</li> <li>Hospitalizacje z powodu chorób układu oddechowego: OR = 0,85 (95% CI: 0,80; 0,91), IS</li> <li>Hospitalizacje z powodu zapalenia płuc: OR = 0,72 (95% CI: 0,59; 0,88), IS</li> <li>Hospitalizacje z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych: OR = 0,87 (95% CI: 0,85; 0,90), IS</li> <li>Hospitalizacje z powodu zdarzeń sercowo-oddechowych: OR = 0,83 (95% CI: 0,81; 0,86), IS</li> </ul> <p>Hospitalizacje ogółem: OR = 0,92 (95% CI: 0,89; 0,94), IS</p>	<p>W grupie osób starszych analizowane szczepionki charakteryzowały się mniejszą skutecznością i były gorzej tolerowane niż w przypadku pozostałych grup wiekowych.</p>



Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>„high”, a niższą jako „low”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska</li> </ul>			
<p><b>Minozzi 2022</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek zapobiegających grypie sezonowej</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Directorate General of Welfare, Lombardy Region</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową; przeszukano następujące bazy danych: Medline, Embase, The Cochrane Library w okresie 1991 r. do 15 grudnia 2020 r., dodatkowo przeszukano referencje istotnych publikacji, w tym wcześniej opublikowane przeglądy systematyczne</li> <li>Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>o szczepionki inaktywowane, domięśniowe w dawce standardowej: dorośli i osoby starsze – z całym wirionem, podjednostkowe lub rozszczepione (<i>split</i>), trójwalentne lub czterowalentne zawierające 15 µg antygenów wirusa na szczep, dzieci 6-36 miesięcy: 7,5 µg antygenów wirusa/szczep; w przypadku braku wcześniejszego szczepienia konieczne były dwie dawki w odstępie miesiąca</li> <li>o szczepionki inaktywowane z wysoką zawartością antygenów wirusa (60 µg antygenów wirusa na szczep), za standardowe uznano szczepionki zawierające dawkę 15-60 µg antygenów wirusa/szczep (w tym szczepionki przygotowane techniką rekombinacji DNA)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Włączone badania z randomizacją, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>DiazGranados 2013</i> i <i>DiazGranados 2014</i>.</p>	<p>W grupie osób starszych analizowane szczepionki charakteryzowały się mniejszą skutecznością i były gorzej tolerowane niż w przypadku pozostałych grup wiekowych.</p> <p><b>Skuteczność w podgrupie chorych w wieku ≥ 61 lat, metaanaliza sieciowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzona laboratoryjnie grypa, TIV-HD vs TIV: RR = 0,88 (95% CI: 0,4; 2,21)</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo w podgrupie chorych w wieku ≥ 61 lat, metaanaliza sieciowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakiegokolwiek ogólnoustrojowe AEs, QIV-HD vs QIV: RR = 1,06 (95% CI: 0,74; 1,52)</li> </ul>	

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ szczepionki adjuwantowe – wirosomalne lub liposomalne (1 węzeł) i MF59 bądź AS03 z lub bez IL2 (inny węzeł), zarówno TIV, jak i QIV; wykluczano szczepionki adjuwantowe produkowane innymi metodami (np. ligandem TLR)</li> <li>○ rekombinowane trójwalentne szczepionki inaktywowane z dowolną dawką</li> <li>○ śródskórne inaktywowane szczepionki w dawce 9 lub 15 µg/szczep; także QIV</li> <li>○ trójwalentne, żywe szczepionki atenuowane podawane donosowo</li> <li>○ czterowalentne, żywe szczepionki atenuowane podawane donosowo</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: zdrowe dzieci (&lt; 18 lat), zdrowi dorośli (18-60 lat), osoby starsze (≥ 61 lat), kobiety w ciąży, osoby z grup ryzyka (nowotwory, immunosupresja, przewlekłe choroby płuc, choroby sercowo-naczyniowe lub metaboliczne)</li> <li>▪ Punkty końcowe: główne – potwierdzona laboratoryjnie grypa; dodatkowe – hospitalizacje, zgony ogólnie i związane z grypą, choroby grypopodobne, zapalenie płuc związane z grypą lub choroby dolnych dróg oddechowych, ogólnoustrojowe lub miejscowe zdarzenia niepożądane</li> </ul>			

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rodzaj badań: randomizowane badania kliniczne; włączano również próby z użyciem jako komparatora: placebo, braku szczepionki lub szczepionki nie przeciw grypie</li> <li>▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska</li> </ul>			
<p><b>Wilkinson 2017</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciw grypie z wysoką zawartością antygenów wirusa u starszych osób</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą; przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, Cochrane Library, dodatkowo <i>World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform</i> i <i>ClinicalTrials.gov</i> oraz materiały konferencyjne z 5 ostatnich lat w celu identyfikacji planowanych, trwających lub niedawno zakończonych, ale jeszcze nieopublikowanych badań z zastosowaniem szczepionek przeciw grypie z wysoką zawartością antygenów wirusa; ponadto przeszukano referencje odnalezionych publikacji; nie zastosowano ograniczeń czasowych, językowych oraz na status publikacji</li> <li>▪ Interwencja: domięśniowe podanie szczepionki przeciw grypie z wysoką zawartością antygenów wirusa w porównaniu ze szczepionką o standardowej zawartości antygenów wirusa</li> <li>▪ Populacja: osoby w podeszłym wieku (80% &gt; 65 lat)</li> <li>▪ Punkty końcowe: główne – potwierdzona laboratoryjnie grypa; dodatkowe – hospitalizacje lub zgony związane z</li> </ul>	<p>Włączone badania z randomizacją, w których zaprezentowano informacje na temat VE TIV-HD vs TIV-SD: <i>DiazGranados 2013</i> i <i>DiazGranados 2014</i>.</p>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VE zapobiegania potwierdzonej laboratoryjnie grypie – metaanaliza danych z badań <i>DiazGranados 2013</i> i <i>DiazGranados 2014</i>: 0,76 (95% CI: 0,65; 0,90)</li> <li>▪ VE zapobiegania potwierdzonej laboratoryjnie grypie (sezony, w których składniki szczepionki sklasyfikowano jako dobrze dopasowane do szczepów krążących) – dane z badania <i>DiazGranados 2014</i>: 0,65 (95% CI: 0,48; 0,87)</li> <li>▪ VE zapobiegania potwierdzonej laboratoryjnie grypie (sezony, w których składniki szczepionki sklasyfikowano jako niedopasowane [<i>not well-matched</i>] do szczepów krążących) – dane z badania <i>DiazGranados 2014</i>: 0,83 (95% CI: 0,67; 1,02)</li> </ul>	<p>Istnieją ograniczone dowody na to, że TIV-HD u pacjentów laboratoryjnych w stabilnym stanie powyżej 65 lat wiąże się ze zmniejszą częstością występowania grupy potwierdzonej laboratoryjnie w odniesieniu do TIV-SD.</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które uwzględniono w niniejszym raporcie	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>grypą oraz odpowiedź immunologiczna (immunogenność i seroprotekcją); ciężkie zdarzenia niepożądane w ramach oceny bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rodzaj badań: randomizowane badania kliniczne; wykluczano badania na zwierzętach oraz próby bez randomizacji, w tym obserwacyjne, kohortowe, kliniczno-kontrolne lub badania z pseudorandomizacją</li> <li>▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska</li> </ul>			

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 16 października 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 463 w Pubmed, 578 w Embase oraz 298 w Cochrane (łącznie 1339). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 475.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 864) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 799 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 40;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 19;
- brak odpowiednich komparatorów: 27;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 312.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (39), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (163), opracowania wtórne (199). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzone w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (65) rekordy, spośród których 40 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 2;
- nieprawidłowa interwencja: 5;
- nieodpowiednia populacja: 2;
- nieprawidłowy komparator: 10;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 21.

Dodatkowo, w ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji oraz przeglądu sieci Internet zidentyfikowano 1 publikację spełniające kryteria włączenia do raportu (publikacja *Johansen 2023*,

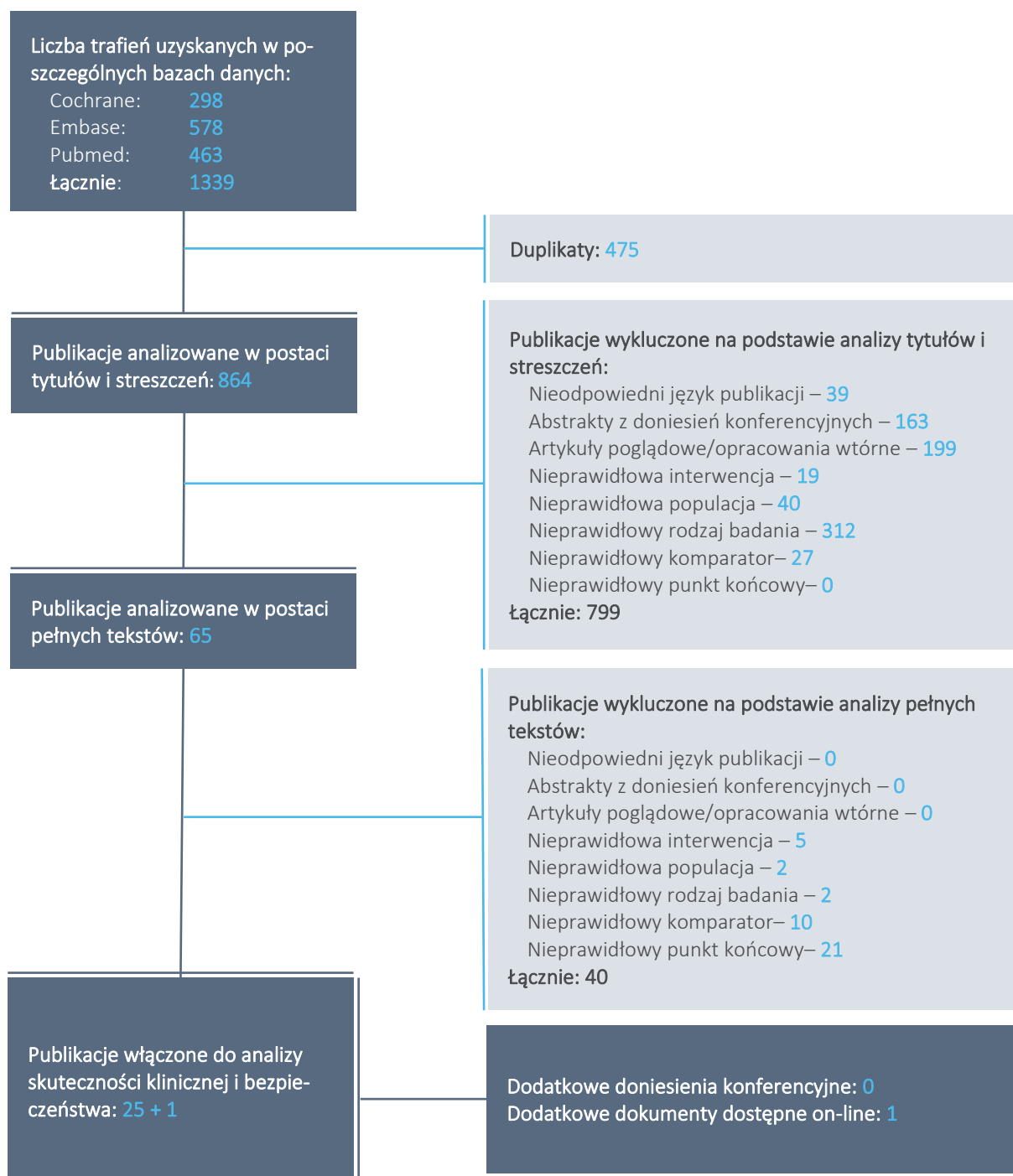
prezentująca wyniki badania *DANFLU-1*; w ramach przeglądu odnaleziono publikację *Johansen 2022* prezentującą metodykę tego badania, ale publikacja *Johnasen 2023* nie była indeksowana w przeglądanych bazach danych, w związku z czym została zidentyfikowana poza strategią wyszukiwania). Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono więc 25 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz 1 pozycję dodatkową, które ogólnie opisywały:

- Immunogenność i bezpieczeństwo szczepienia QIV-HD vs QIV-SD:
  - 4 badania RCT opisane w 4 publikacjach: *Chen 2022*, *Pepin 2021*, *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023*;
- Ocena skuteczności klinicznej (VE) QIV-HD vs QIV-SD:
  - 1 pragmatyczne badanie z randomizacją typu „*feasability*” opisane w 2 publikacjach: *Johansen 2022* oraz *Johansen 2023* (odnaleziona poza strategią wyszukiwania);
- Poszerzona ocena skuteczność klinicznej szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD:
  - 4 badania z randomizacją, opisane w 8 publikacjach: badanie *DiazGranados 2013*, próba *DiazGranados 2014* (publikacje *DiazGranados 2014*, *DiazGranados 2015*, *DiazGranados 2015a*), badanie *Gravenstein 2017* (publikacje *Gravenstein 2016*, *Gravenstein 2017*, *Saade 2022*) oraz badanie *Gravenstein 2018*;
  - 10 badań bez randomizacji (prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, RWE) opisane w 10 publikacjach: *Balasubramani 2020*, *Izurieta 2015*, *Izurieta 2019*, *Machado 2021*, *Miskulin 2018*, *Richardson 2015*, *Shay 2017*, *Young-Xu 2018*, *Young-Xu 2019*, *Young-Xu 2020*;
- Poszerzona ocena bezpieczeństwa:
  - 2 badania bez randomizacji opisane w 2 publikacjach: *Gandhi-Banga 2023* i *Woo 2022*

Przeprowadzoną selekcję publikacji na poszczególnych etapach wyszukiwania podsumowano na wykresie poniżej. Szczegółowe przyczyny wykluczeni publikacji po analizie pełnych tekstów podsumowano w załączniku do niniejszej analizy.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 5 Immunogenność i bezpieczeństwo QIV-HD vs QIV-SD – badania z randomizacją

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania porównujące immunogenność i bezpieczeństwo czterowalentnej inaktywowanej wysokodawkowej (wysoka zawartość antygeny wirusa grypy) szczepionki Efluelda ze szczepionką czterowalentną inaktywowaną w standardowej dawce: *Pepin 2021*, *Chen 2022*, *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023*.

Wszystkie badania opisywane w niniejszym rozdziale były badaniami z randomizacją, w których w grupie interwencji pacjenci otrzymywali jedną dawkę czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki typu *split* (rozszczepiony wirion) produkowanej przez Sanofi Pasteur (Efluelda). W badaniach *Chen 2022* oraz *Pepin 2021* przy opisie interwencji bezpośrednio podano nazwę handlową analizowanej szczepionki QIV-HD: Efluelda lub Fluzone High-Dose Quadrivalent (nazwa handlowa produktu Sanofi Pasteur odpowiadającego Efluelda, produkowanego na rynek amerykański). W badaniu *Sanchez 2020* charakterystyka ocenianej szczepionki QIV-HD opisana w publikacji była identyczna jak Efluelda, co więcej badanie było sponsorowane przez Sanofi Pasteur. W związku z powyższym przyjęto, że ocenianą interwencję stanowiła szczepionka Efluelda. W publikacji *Sanchez 2023* we wstępie podano informację na temat szczepionki Fluzone High-Dose Quadrivalent, opisując jej rozwój i charakterystykę, wspomniano także o zastosowaniu jej w przeprowadzonym wcześniej badaniu I/II fazy – *Sanchez 2020*. Powyższe informacje oraz fakt, że sponsorem badania było Sanofi Pasteur pozwalają wnioskować, że szczepionką wysokodawkową ocenianą w badaniu *Sanchez 2023* również była Efluelda.

Wszystkie badania przeprowadzono u osób starszych, przy czym do badań *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* włączano osoby w wieku  $\geq 60$  lat, a do badań *Chen 2022* oraz *Sanchez 2020* –  $\geq 65$  lat. Badania *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* były największe, uczestniczyło w nich odpowiednio 1539 oraz 2095 osób. Łącznie we wszystkich ocenie poddano 3974 uczestników. Badanie *Pepin 2021* było najbardziej reprezentatywne dla polskiej populacji – uczestników rekrutowano w 6 krajach UE, w tym w Polsce, natomiast badanie *Chen 2022* przeprowadzono na Tajwanie, a *Sanchez 2020* i *Sanchez 2023* w Japonii. Ponadto w badaniach *Sanchez 2020* i *2023* w obu szczepionkach uwzględnione antygeny zostały wybrane z listy zalecanej przez WHO dla półkuli północnej dla danego sezonu grypowego, ale skład antygenowy porównywanych standardowych szczepionkach produkowanych lokalnie szczepionek nie był identyczny jak w QIV-HD – ocenę immunogenności wykonano więc oznaczając przeciwciała anty-HA dla wszystkich



możliwych antygenów, w tym uwzględnionych w szczepionkach standardowych (oznaczanych jako „-like” lub „-SD”). Dodatkowo, ponieważ w Japonii w rzeczywistej praktyce klinicznej szczepionko standardowo podaje się podskórną (co jest dopuszczone w ChPL Efluelda), ale preferowaną drogą jest podanie domięśniowe, w badaniu *Sanchez 2020* autorzy wyróżnili podgrupę QIV-HD podawaną SC lub IM (natomiast szczepionkę kontrolną zgodnie z praktyką kliniczną podawano SC), natomiast w badaniu *Sanchez 2023* QIV-HD podawano IM, a QIV-SD S.C.

Każde z ocenianych badań zostało przeprowadzone w jednym sezonie grypowym – badanie *Sanchez 2020* w sezonie 2017/2018, *Pepin 2021* w sezonie 2019/2020, a badania *Chen 2022* i *Sanchez 2023* – 2020/2021. Skład antygenowy szczepionki przeciw grypie jest uzależniony od aktualnej sytuacji epidemiologicznej, nowe rekomendacje są publikowane corocznie przez WHO i zawierają listę szczepów wirusa grypy krążących w populacji w danym sezonie wskazanych do uwzględnienia w produkowanych szczepionkach. Z uwagi na fakt, że poszczególne badania przeprowadzono w różnych latach, w analizowanych szczepionkach uwzględniono odmienne szczepy wirusa grypy, zgodnie z zalecaniami dla danego sezonu grypowego. Odpowiedź immunologiczna wywoływana przez szczepienie może się różnić w zależności od szczepu wirusa grypy, dla którego prowadzona jest ocena. W związku z tym zbiorcza metaanaliza immunogenności szczepionek ocenianych w poszczególnych badaniach, zawierających odmienne antygeny wirusa grypy, nie była zasadna. Ponadto, nawet szczepionki stosowane w jednym sezonie grypowym o składzie antygenowym zgodnym z aktualnymi rekomendacjami, mogą pochodzić z innych serii produktu wytwarzanych na różnych liniach komórkowych, w związku z czym mogą różnić się między sobą w zakresie immunogenności. W związku z tym odstąpiono od przeprowadzenia metaanalizy wyników przedstawionych w ramach analizy immunogenności w odnalezionych badaniach i przedstawiono je osobno dla każdej z prób.

We wszystkich badaniach zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie obejmujące uczestników oraz większość personelu biorącego udział w badaniu. Jedynie osoby odpowiedzialne za wykonywanie szczepienia były świadome, do której grupy przypisano uczestnika w procesie randomizacji. Było to podyktowane tym, że objętość szczepionki stosowanej w grupie interwencji oraz w grupie kontrolnej różniła się (0,7 ml QIV-HD oraz 0,5 ml QIV-SD) i nie było możliwe utrzymanie zaślepienia podczas wykonywania szczepienia. W każdym z badań zaznaczono, że niezaslepieni członkowie personelu odpowiedzialni za szczepienie zostali wyłączeni z innych czynności w badaniu, w tym związanych ze zbieraniem oraz analizą danych, co pozwalało na utrzymanie podwójnego zaślepienia. W badaniu *Pepin 2021* sprecyzowano, że zaślepienie obejmowało personel laboratoryjny odpowiedzialny za analizę próbek krwi, personel odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa oraz zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa.

We wszystkich analizowanych badaniach w procesie randomizacji wykorzystano interaktywny system internetowy (IWRS). W badaniach *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* przeprowadzono randomizację blokową, jako czynniki stratyfikacji uwzględniono ośrodek leczniczy oraz grupę wiekową. W badaniu *Sanchez 2020* w pierwszej kolejności włączono uczestników do kohorty 1 i randomizowano ich w stosunku 1:1 do grup otrzymujących szczepienie QIV-HD domięśniowo lub podskórnio. Następnie 7 dni po szczepieniu przeprowadzono wstępną analizę bezpieczeństwa w ramach której oceniano występowanie zdarzeń świadczących o istotnym ryzyku związanym ze stosowaniem szczepionki wysokodawkowej w tym ciężkich AEs. W przeprowadzonej ocenie nie stwierdzono istotnej toksyczności szczepienia QIV-HD, w związku z czym kontynuowano badanie i włączano uczestników do kohorty 2, w obrębie której przeprowadzono randomizację blokową w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących: szczepienie QIV-HD domięśniowo, QIV-HD podskórnio lub QIV-SD podskórnio. Jako czynniki stratyfikacji wykorzystano wiek (< 75 lat vs ≥ 75 lat), płeć oraz ośrodek.

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

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda (*Pepin 2021*, *Chen 2022*, *Sanchez 2020*, *Sanchez 2023*): QIV-HD vs QIV-SD.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Pepin 2021</i>	<i>Superiority</i>	II A / 5/5 (R2;B2;W1)	28 dni – immunogenność, bezpieczeństwo 180 dni – bezpieczeństwo <sup>4</sup>	Tak	Ocena immunogenności: 769 vs 758 Ocena bezpieczeństwa: 772 vs 761	według otrzymanej interwencji <sup>1</sup> , populacja bezpieczeństwa <sup>2</sup>	Wieloośrodkowe (17 ośrodków, w tym 4 w Polsce)	Sanofi Pasteur
<i>Chen 2022</i>	<i>Superiority</i>	II A / 5/5 (R2;B2;W1)	28 dni	Tak	Ocena immunogenności: 80 vs 83 Ocena bezpieczeństwa: 82 vs 83	według otrzymanej interwencji <sup>1</sup> , populacja bezpieczeństwa <sup>2</sup>	Wieloośrodkowe (4)	Sanofi
<i>Sanchez 2020</i>	<i>Superiority</i>	II A / 5/5 (R2;B2;W1)	28 dni – immunogenność, bezpieczeństwo 6 mies. – bezpieczeństwo <sup>5</sup>	Nie	Ocena immunogenności: 55 vs 55 vs 54 Ocena bezpieczeństwa: 60 vs 60 vs 55	zgodnie z protokołem <sup>3</sup> , populacja bezpieczeństwa <sup>2</sup>	Wieloośrodkowe (2)	Sanofi Pasteur
<i>Sanchez 2023</i>	<i>Superiority</i>	II A / 5/5 (R2;B2;W1)	28 dni	Tak	Ocena immunogenności: 1048 vs 1047 Ocena	według otrzymanej interwencji <sup>1</sup> ,	Wieloośrodkowe (10)	Sanofi

#### Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
					bezpieczeństwa: 1049 vs 1051	populacja bezpieczeństwa <sup>2</sup>		
1	analizowano populację uczestników, którzy otrzymali szczepienie oraz dla których była dostępna próbka krwi pobrana po szczepieniu;							
2	populacja uczestników, którzy otrzymali szczepienie;							
3	analizowano uczestników zaszczepionych, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem oraz dla których dostępna była próbka krwi pobrana po szczepieniu;							
4	okres obserwacji pod kątem większości zdarzeń niepożądanych wynosił 28 dni, okres obserwacji wydłużono do 180 dni dla oceny występowania ciężkich ( <i>serious</i> ) AEs oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI);							
5	okres obserwacji równy 6 miesięcy dotyczył jedynie obserwacji pod kątem SAEs, dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w ramach analizy bezpieczeństwa okres obserwacji wynosił 28 dni.							

W każdym z analizowanych badań ocenę immunogenności przeprowadzono w oparciu o wyniki pomiaru przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy zmierzonych w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym przed oraz od 28 do 35 dni po szczepieniu (średnia geometryczna miana przeciwciał, ang. *geometric mean of titer*, GMT). We wszystkich badaniach stosowano podejście *superiority*. W badaniu *Pepin 2021* pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena średniego miana przeciwciał anti-HA po szczepieniu analizowana w wyróżnionych podgrupach wiekowych (60-64 lata oraz  $\geq 65$  lat). Kryterium wymaganym do wykazania wyższości QIV-HD nad QIV-SD było stwierdzenie istotnie wyższego GMT po szczepieniu w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej (zdefiniowane jako dolna granica przedziału ufności  $> 1$ ) dla każdego ze szczepów uwzględnionych w szczepionce w analizie przeprowadzonej osobno w obu grupach wiekowych. Do pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniach *Chen 2022* oraz *Sanchez 2023* należało porównanie GMT po szczepieniu oraz odsetków serokonwersji pomiędzy grupami. Ocena immunogenności stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Sanchez 2020*. Ogółem, we wszystkich badaniach do parametrów ocenianych w ramach analizy immunogenności należały: średnie geometryczne miana przeciwciał w obu grupach przed i po szczepieniu, wielokrotność wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej, stosunek średnich mian przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami, odsetki serokonwersji oraz odsetki osób z ochronnym mianem przeciwciał (miano przeciwciał wynoszące  $\geq 1:40$ ). W badaniach *Pepin 2021*, *Chen 2022* oraz *Sanchez 2020* analizy przeprowadzono dla każdego ze szczepów uwzględnionych w ocenianych szczepionkach. W badaniu *Sanchez 2023* autorzy przedstawili wyniki porównań pomiędzy grupami jedynie dla szczepów wirusa grypy zawartych w QIV-SD.

Ocena bezpieczeństwa szczepionki QIV-HD stanowiła główny cel badania *Sanchez 2020*. Po 7 dniach od szczepienia uczestników w kohorcie 1 przeprowadzono wstępną ocenę bezpieczeństwa pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych i reakcji (natychmiastowe reakcje, spodziewane [*solicited*] reakcje, niespodziewane [*unsolicited*] AEs, SAEs, AESI). Brak odnotowania istotnego ryzyka związanego ze

szczepieniem QIV-HD pozwalał na kontynuowania badania. W przypadku stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności (zdefiniowanej jako stwierdzenie co najmniej jednego zgonu lub innego SAE związanego ze szczepieniem,  $\geq 40\%$  uczestników ze spodziewanymi [*solicited*] reakcjami 3 stopnia trwającymi co najmniej 48h,  $\geq 20\%$  uczestników z raportowanymi spontanicznie w okresie obserwacji nieciężkimi reakcjami min. 3 stopnia trwającymi co najmniej 48h, związanymi ze szczepieniem w ocenie badacza) możliwe było wstrzymanie lub przedwczesne zakończenie badania. We wszystkich badaniach w ramach analizy bezpieczeństwa oceniano częstość występowania spodziewanych (*solicited*) reakcji w miejscu iniekcji oraz ogólnoustrojowych w ciągu 7 dni po szczepieniu oraz raportowanych spontanicznie, spodziewanych (*unsolicited*) AEs ocenianych do 28-35 dni po szczepieniu. W badaniach *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2020* okres obserwacji pod kątem występowania ciężkich (*serious*) AEs (w badaniu *Pepin 2021* także AESI) wydłużono do 6 miesięcy.

Analizę immunogenności w badaniach *Pepin 2021* oraz *Chen 2022* przeprowadzono w populacji uczestników zaszczepionych, dla których dostępna była próbka krwi pobrana 28 do 35 dni po szczepieniu. Podobnie w badaniu *Sanchez 2023* w ocenie immunogenności uwzględniono uczestników zaszczepionych z dostępną próbką krwi po szczepieniu, pozwalającą na wykonanie analizy dla co najmniej jednego szczepu. W badaniu *Sanchez 2020* immunogenność analizowano zgodnie z regułą *per protocol* – ocenianą populację stanowili pacjenci w kohorcie 2, którzy otrzymali szczepienie oraz ukończyli badanie zgodnie z protokołem i dostępna była dla nich próbka krwi pobrana po szczepieniu. W badaniach *Pepin 2021* i *Chen 2022* bezpieczeństwo analizowano w populacji uczestników zaszczepionych, dla których dostępne były jakiegokolwiek dane dotyczące bezpieczeństwa. W badaniach *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023* podano informację, że ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie.

Przeptyw osób, wskazujący na liczbę uczestników badania na danym etapie przedstawiono dla każdej z ocenianych prób (*Pepin 2021*, *Chen 2022*, *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023*). W badaniach *Pepin 2021*, *Chen 2022* oraz *Sanchez 2023* uczestników randomizowano w stosunku 1:1 do grup otrzymujących QIV-HD vs QIV-SD. W pierwszym etapie badania *Sanchez 2020* przeprowadzono randomizację uczestników włączonych do kohorty 1 do grup otrzymujących QIV-HD *IM* vs QIV-HD *SC* (N = 5 vs N = 5). Po przejściu wstępnej oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej u tych uczestników 7 dni po szczepieniu, do kohorty 2 włączono 165 uczestników poddanych randomizacji do grup: QIV-HD domięśniowo (N = 55), QIV-HD podskórnym (N = 55) oraz QIV-SD podskórnym (N = 55). Wśród analizowanych badań, najliczniejsze populacje uczestników włączono do prób *Pepin 2021* (N = 1539) oraz *Sanchez 2023* (N = 2100). We wszystkich badaniach odsetki uczestników, którzy ukończyli badanie i zostali uwzględnieni w ocenie

immunogenności wynosiły ponad 99%. W badaniu *Pepin 2021* zarówno w grupie QIV-HD, jak i QIV-SD udział w badaniu przedwcześnie zakończyło poniżej 1% populacji, do odnotowanych przyczyn należały: AEs, decyzja uczestnika oraz odstępstwo od protokołu. Dwóch uczestników (2,4%), którzy otrzymali szczepieni QIV-HD przedwcześnie zakończyło udział w badaniu *Chen 2022* w związku z decyzją uczestnika i nie uwzględniono ich w ocenie immunogenności. W badaniu *Sanchez 2020* w analizie uwzględniono 100% uczestników z grup QIV-HD oraz 98,2% uczestników w grupie QIV-SD. Jednego uczestnika wykluczono z analizy z powodu stosowania leczenia niedozwolonego według protokołu. W badaniu *Sanchez 2023* odsetki uczestników, którzy ukończyli badanie i zostali uwzględnieni w analizie immunogenności wynosiły ponad 99%, odnotowano przedwczesne zakończenie leczenia u 1 (0,1%) uczestnika w grupie QIV-HD i 4 (0,4%) uczestników w grupie QIV-SD spowodowane decyzją uczestnika lub AEs. We włączonych badaniach ocenę bezpieczeństwa prowadzono u uczestników zaszczepionych. W większości ocenianych badań w analizie uwzględniono 100% populacji uczestników. Jedynie w badaniu *Pepin 2021* w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 99,7% osób w grupie QIV-HD oraz 99,5% osób w grupie QIV-SD. Z analizy wykluczono 2 uczestników z grupy QIV-HD oraz 4 uczestników z grupy QIV-SD, którzy zostali poddani randomizacji, ale nie otrzymali szczepienia.

Przeływ uczestników w ocenianych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przepływ uczestników w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023): QIV-HD vs QIV-SD.

	Pepin 2021		Chen 2022		Sanchez 2020					Sanchez 2023	
	QIV-HD	QIV-SD	QIV-HD	QIV-SD	QIV-HD IM		QIV-HD SC		QIV-SD	QIV-HD	QIV-SD
					Kohorta 1 <sup>1</sup>	Kohorta 2 <sup>1</sup>	Kohorta 1 <sup>1</sup>	Kohorta 2 <sup>1</sup>	Kohorta 2 <sup>1</sup>		
Randomizacja	774 (100%)	765 (100%)	82 (100%)	83 (100%)	5 (100%)	55 (100%)	5 (100%)	55 (100%)	55 (100%)	1049 (100%)	1051 (100%)
Wizyta nr 1 i za-szczepienie	772 (99,7%)	761 (99,5%)	82(100%)	83(100%)	5 (100%)	55 (100%)	5 (100%)	55 (100%)	55 (100%)	1049 (100%)	1051 (100%)
Przedwczesne za-kończenie udziału w badaniu – decyzja uczestnika	3 (0,4%)	4 (0,5%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)	-	-	-	-	-	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Przedwczesne za-kończenie udziału w badaniu – AEs	1 (0,1%)	0 (0,0%)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,1%)	3 (0,3%)
Przedwczesne za-kończenie udziału w badaniu – odstępstwo od protokołu	0 (0,0%)	2 (0,3%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Przedwczesne za-kończenie udziału w badaniu – ogółem	4 (0,5%)	6 (0,8%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)	-	-	-	-	-	1 (0,1%)	4 (0,4%)
Wizyta nr 2 i po-branie próbki krwi po szczepie-niu	769 (99,4%)	758 (99,1%)	80 (97,6%)	83 (100%)	-	-	-	-	-	1048 (99,9%)	1047 (99,6%)
Ukończenie sche-matu szczepienia	770 (99,5%) <sup>2</sup>	759 (99,2%) <sup>2</sup>	82 (100%)	83 (100%)	5 (100%) <sup>2</sup>	55 (100%) <sup>2</sup>	5 (100%) <sup>2</sup>	55 (100%) <sup>2</sup>	55 (100%) <sup>2</sup>	1048 (99,9%)	1047 (99,6%)

#### Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

	<i>Pepin 2021</i>		<i>Chen 2022</i>		<i>Sanchez 2020</i>					<i>Sanchez 2023</i>	
	QIV-HD	QIV-SD	QIV-HD	QIV-SD	QIV-HD <i>IM</i>		QIV-HD <i>SC</i>		QIV-SD	QIV-HD	QIV-SD
					Kohorta 1 <sup>1</sup>	Kohorta 2 <sup>1</sup>	Kohorta 1 <sup>1</sup>	Kohorta 2 <sup>1</sup>	Kohorta 2 <sup>1</sup>		
Analiza immunogenności	769 (99,4%)	758 (99,1%)	80 (97,6%)	83 (100%)	-	55 (100%)	-	55 (100%)	54 (98,2%) <sup>3</sup>	1048 (99,9%)	1047 (99,6%)
Analiza bezpieczeństwa	772 (99,7%)	761 (99,5%)	82(100%)	83(100%)	60 (100%)		60 (100%)		55 (100%)	1049 (100%)	1051 (100%)

1 w pierwszej kolejności randomizowano uczestników (N=10) w stosunku 1:1 do grup QIV-HD *IM* vs QIV-HD *SC* (kohorta 1), po stwierdzeniu braku istotnego ryzyka związanego ze szczepieniem we wstępnej ocenie bezpieczeństwa przeprowadzonej 7 dni po szczepieniu, badanie kontynuowano i następnie uczestników randomizowano w stosunku 1:1:1 do grup QIV-HD *IM* vs QIV-HD *SC* vs QIV-SD (kohorta 2). W analizie bezpieczeństwa uwzględniono uczestników z kohorty 1 i 2, w analizie immunogenności – uczestników randomizowanych w obrębie kohorty 2;

2 podano informację o ukończeniu aktywnej fazy badania;

3 jednego uczestnika wykluczono z analizy z powodu otrzymania leczenia określonego jako niedozwolone w protokole badania.

Każde z analizowanych badań było próbą randomizowaną ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem (obejmującym uczestników oraz personel biorący udział w badaniu z wyłączeniem osób odpowiedzialnych za wykonywanie szczepień). Przedstawiono szczegółowo kryteria wykluczenia uczestników z badań, a proces randomizacji i zaślepienia opisano szczegółowo, co pozwalało wnioskować o ich poprawnym przeprowadzeniu. W związku z tym, wszystkie analizowane badania (*Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023*) oceniono na 5 punktów w skali Jadad (na 5 możliwych), co świadczyło o bardzo dobrej jakości prób wg oceny przeprowadzonej we wspomnianej skali.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny jakości analizowanych badań według skali Jadad.

Tabela 9. Wyniki oceny jakości badań wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda według skali Jadad (*Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023*).

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeptyw uczestników
<i>Pepin 2021</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja blokowa z wykorzystaniem IWRS do dwóch grup w stosunku 1:1, czynniki stratyfikacji: wiek (60-64 vs $\geq 65$ lat) oraz ośrodek	Zmodyfikowane podwójne zaślepienie – nie zaślepiono personelu wykonującego szczepienia, zaślepiono uczestników, personel laboratoryjny analizujący próbki krwi, personel odpowiedzialny za ocenę oraz zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa	Tak, przedstawiono na wykresie
<i>Chen 2022</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja do dwóch grup w stosunku 1:1 z wykorzystaniem systemu IWRS	Zmodyfikowane podwójne zaślepienie – zniesiono zaślepienie personelu wykonującego szczepienia	Tak, przedstawiono na wykresie
<i>Sanchez 2020</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja z wykorzystaniem systemu IWRS. kohorta 1: randomizacją do dwóch grup w stosunku 1:1 kohorta 2: randomizacja do trzech grup w stosunku 1:1:1, czynniki stratyfikacji wiek (< 75 vs $\geq 75$ lat), płeć oraz ośrodek.	Zmodyfikowane podwójne zaślepienie – zniesiono zaślepienie osób wykonujących szczepienie, które zostały wykluczone z przeprowadzania analiz w badaniu.	Tak, przedstawiono na wykresie
<i>Sanchez 2023</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja blokowa do dwóch grup w stosunku 1:1 z wykorzystaniem IWRS, czynniki stratyfikacji: ośrodek i grupa wiekowa	Zmodyfikowane podwójne zaślepienie – zniesiono zaślepienie osoby wykonującej szczepienie, która została wykluczona z analiz wykonywanych w badaniu.	Tak, przedstawiono na wykresie

Dodatkowo przeprowadzono szczegółową ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w analizowanych badaniach przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wyniki przeprowadzonej analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

#### Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych



Tabela 10. Wyniki oceny ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w ocenie punktów końcowych w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda (*Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023*).

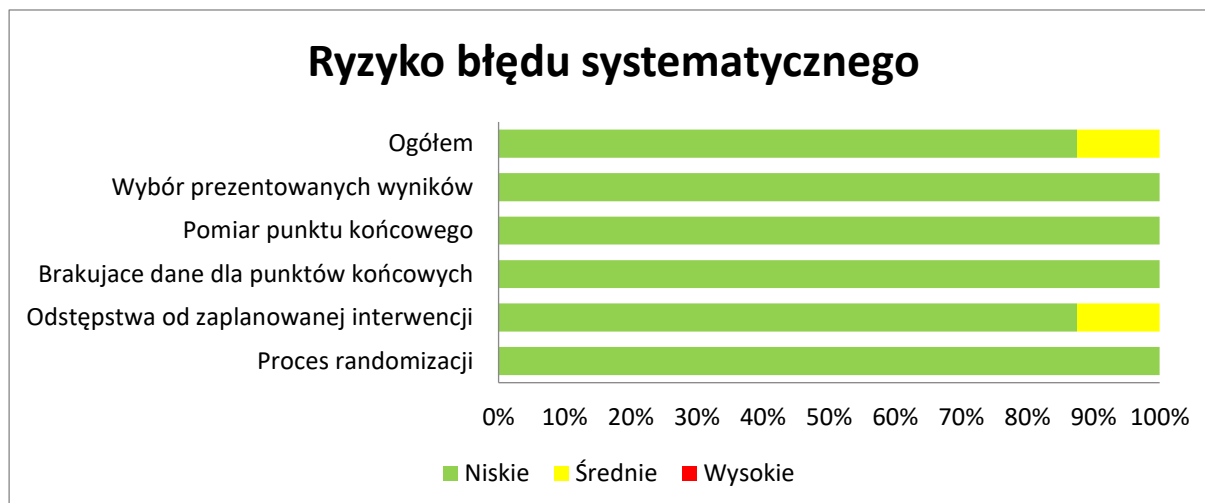
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b><i>Pepin 2021</i></b>						
Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b><i>Chen 2022</i></b>						
Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b><i>Sanchez 2020</i></b>						
Ocena immunogenności	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b><i>Sanchez 2023</i></b>						
Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

We wszystkich analizowanych badaniach randomizację przeprowadzono i opisano prawidłowo. W procesie randomizacji wykorzystano internetowy system sieciowy (IWRS), w części badań (*Pepin 2021, Sanchez 2020, Sanchez 2023*) uwzględniono czynniki stratyfikacji. Ogółem, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji oceniono na niskie. W ocenianych badaniach zastosowano zmodyfikowane zaślepienie – pacjenci oraz większość personelu badania, w tym osoby odpowiedzialne za zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa, analizowanie danych oraz personel laboratoryjny analizujący próbki krwi nie byli świadomi interwencji stosowanej u uczestnika. Zniesiono zaślepienie osób odpowiedzialnych za wykonywanie szczepień uczestników, co było podyktowane różnicami w objętości szczepionek stosowanych w grupie interwencji i w grupie kontrolnej uniemożliwiająca utrzymanie zaślepienia podczas wykonywania szczepienia. W badaniach *Pepin 2021, Chen 2022* oraz *Sanchez 2023* immunogenność oceniano w populacji uczestników zaszczepionych, dla których dostępna była próbka krwi pobrana po szczepieniu. Z uwagi na specyfikę ocenianych punktów końcowych opierających się na wynikach pomiarów przeciwciał mierzonych w teście hemaglutynacji, podejście to uznano za poprawne i dla tych badań ryzyko błędu wynikającego z odstępstw od zaplanowanej interwencji oceniono na niskie. W badaniu *Sanchez 2020* immunogenność oceniano w populacji uczestników w kohorcie 2, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem. Jednak z analiz wykluczono tylko jednego

uczestnika z powodu odstępstw od protokołu (stosowanie niedozwolonego leczenia). W związku z powyższym, ryzyko błędu wynikającego z odstępstwa od zaplanowanej interwencji w badaniu *Sanchez 2020* oceniono na średnie. Odsetki uczestników uwzględnionych w analizach immunogenności i bezpieczeństwa były wysokie, wynoszące od 97,6% do 100% i ryzyko błędu wynikającego z brakujących danych dla punktów końcowych uznano za niskie dla wszystkich analizowanych badań. Ocena immunogenności opierała się na obiektywnych wynikach pomiarów laboratoryjnych (ocena przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy mierzona w teście hemaglutynacji), a w ramach analizy bezpieczeństwa oceniano częstość występowania reakcji i zdarzeń niepożądanych występujących po szczepieniu. Zarówno pacjenci, jak i personel zbierający i analizujący dane dotyczące bezpieczeństwa nie byli świadomi stosowanej interwencji. W związku z tym we wszystkich badaniach ryzyko błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie. W analizowanych badaniach immunogenność i bezpieczeństwo oceniano zgodnie z ustalonym protokołem, w związku z czym ryzyko błędu systematycznego wynikającego z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie.

Wyniki oceny błędu systematycznego w badaniach *Pepin 2021*, *Chen 2022*, *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023* przeprowadzonej za pomocą narzędzia RoB2 podsumowano na poniższym wykresie.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda (*Pepin 2021*, *Chen 2022*, *Sanchez 2020*, *Sanchez 2023*), QIV-HD vs QIV-SD.



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej zebrano kryteria selekcji uczestników w badaniach włączonych do oceny immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda w porównaniu do QIV-SD (*Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023*).

Tabela 11. Kryteria selekcji w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda (*Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023*), QIV-HD vs QIV-SD.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Pepin 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 60</math> lat</li> <li>▪ Brak szczepienia przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed szczepieniem w badaniu</li> <li>▪ Brak jakiegokolwiek szczepienia w ciągu 28 dni przed szczepieniem w badaniu</li> <li>▪ Zdolność do przestrzegania procedur określonych w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub mogące zajść w ciążę, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji</li> <li>▪ Otrzymanie immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>▪ Rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności lub leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>▪ Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę stosowaną w badaniu lub szczepionkę zawierającą te same substancje</li> <li>▪ Małopłytkowość lub zaburzeniami krzepnięcia krwi</li> <li>▪ Osoby z ograniczeniem wolności lub przebywające na oddziałach ratunkowych</li> <li>▪ Nadużywanie alkoholu lub innych substancji</li> <li>▪ Choroba przewlekła mogąca zakłócać udział w badaniu</li> <li>▪ Umiarkowana lub ciężka choroba o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z gorączką w dniu szczepienia</li> <li>▪ Osoby biorące bezpośredni udział w badaniu lub będące bliskimi członkami rodziny personelu badania</li> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym w czasie trwania badania</li> </ul>
<i>Chen 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 65</math> lat</li> <li>▪ Zdolność do odbywania wizyt i przestrzegania procedur określonych w protokole badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym – w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem oraz przez cały czas trwania badania</li> <li>▪ Przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem lub planowane przyjęcie innej szczepionki przed wizytą nr 2</li> <li>▪ Wcześniejsze szczepienie przeciw grypie – w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania (szczepionką ocenianą w badaniu lub inną)</li> <li>▪ Otrzymanie immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>▪ Rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności lub leczenie immunosupresyjne, takie jak chemioterapia przeciwnowotworowa lub radioterapia w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub długotrwałe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik stosowany przez <math>&gt; 2</math> następujące po sobie tygodnie w ciągu ostatnich 3 miesięcy)</li> <li>▪ Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 60</math> lat</li> <li>▪ Zdolność do odbywania wizyt i przestrzegania procedur określonych w protokole badania</li> </ul>	<p>na szczepionkę stosowaną w badaniu lub szczepionkę zawierającą te same substancje</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Małopłytkowość, zaburzeniami krzepnięcia krwi lub stosowanie antykoagulantów stanowiące (wg opinii badacza) przeciwwskazanie do przyjęcia domięśniowej szczepionki</li> <li>▪ Osoby z ograniczeniem wolności lub przebywające na oddziałach ratunkowych lub hospitalizowane bez zgody</li> <li>▪ Nadużywanie alkoholu, leków lub innych substancji mogące, w opinii badacza, zakłócać udział lub ukończenie badania</li> <li>▪ Umiarkowana lub ciężka choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z gorączką (temperatura <math>\geq 38</math> stopni) w dniu szczepienia</li> <li>▪ Zespół Guillain-Barré w historii lub w rodzinie</li> <li>▪ Choroba nowotworowa lub nowotwór hematologiczny (z wyjątkiem miejscowego raka skóry lub gruczołu krokowego, stabilnego, niewymagającego leczenia w czasie szczepienia oraz uczestników z wywiadem w kierunku choroby nowotworowej, bez choroby przez <math>\geq 5</math> lat)</li> <li>▪ Osoby biorące bezpośredni udział w badaniu lub będące bliskimi członkami rodziny personelu badania</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym – w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem oraz przez cały czas trwania badania</li> <li>▪ Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 27 dni przed szczepieniem lub inaktywowanej szczepionki w ciągu 6 dni przed szczepieniem lub planowane przyjęcie jakiegokolwiek szczepionki przed wizytą nr 2</li> <li>▪ Wcześniejsze szczepienie przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania (szczepionką ocenianą w badaniu lub inną)</li> <li>▪ Otrzymanie immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>▪ Rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności lub leczenie immunosupresyjne, takie jak chemioterapia przeciwnowotworowa lub radioterapia w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub długotrwałe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik stosowany przez <math>&gt; 2</math> następujące po sobie tygodnie w ciągu ostatnich 3 miesięcy)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jaja, białko kurze lub jakiegokolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę stosowaną w badaniu lub szczepionkę zawierającą te same substancje</li> <li>▪ Małopłytkowość lub zaburzeniami krzepnięcia krwi stanowiące przeciwwskazanie do przyjęcia domięśniowej szczepionki (wg oceny klinicznej badacza)</li> <li>▪ Osoby z ograniczeniem wolności lub przebywające na oddziałach ratunkowych lub hospitalizowane bez zgody</li> <li>▪ Nadużywanie alkoholu lub innych substancji mogące (w opinii badacza) zakłócać udział lub ukończenie badania</li> <li>▪ Choroba przewlekła mogąca zakłócić udział lub ukończenie badania (wg opinii badacza)</li> <li>▪ Osoby biorące bezpośredni udział w badaniu lub będące bliskimi członkami rodziny personelu badania</li> <li>▪ Zespół Guillain-Barré w historii lub w rodzinie</li> <li>▪ Choroba nowotworowa lub nowotwór hematologiczny (z wyjątkiem miejscowego raka skóry lub gruczołu krokowego, stabilnego,</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		niewymagającego leczenia w czasie szczepienia oraz uczestników z wywiadem w kierunku choroby nowotworowej, bez choroby przez $\geq 5$ lat)
<i>Sanchez 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 65</math> lat</li> <li>▪ Brak szczepienia przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 27 dni przed szczepieniem lub inaktywowanej szczepionki w ciągu 6 dni przed szczepieniem lub planowane przyjęcie jakiegokolwiek szczepionki w ciągu 28 dni po przyjęciu szczepienia w badaniu</li> <li>▪ Otrzymanie immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>▪ Rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności</li> <li>▪ Leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>▪ Długotrwałe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik stosowany przez <math>&gt; 2</math> następujące po sobie tygodnie w ciągu ostatnich 3 miesięcy)</li> <li>▪ Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę stosowaną w badaniu lub szczepionkę zawierającą te same substancje</li> <li>▪ Małopłytkowość lub zaburzeniami krzepnięcia krwi stanowiące przeciwwskazanie do przyjęcia domięśniowej szczepionki</li> </ul>

Do wszystkich analizowanych badań włączano wyłącznie uczestników w starszym wieku. Kryterium wieku kwalifikujące do udziału w badaniach *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* stanowił wiek  $\geq 60$  lat, a do badań *Chen 2022* oraz *Sanchez 2020* –  $\geq 65$  lat. We wszystkich próbach wymagano, aby włączani pacjenci nie byli szczepieni przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Ponadto przedstawiono również obostrzenia dotyczące stosowania innych szczepionek. Z udziału w próbach *Pepin 2021* oraz *Chen 2022* dyskwalifikowano osoby, które otrzymały jakiegokolwiek inne szczepienie w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania. Z badań *Sanchez 2020* i *Sanchez 2023* wykluczano uczestników szczepionych inaktywowaną szczepionką w ciągu 6 dni przed badaniem oraz szczepionką żywą w ciągu 27 dni przed badaniem.

Z udziału w ocenianych badaniach wykluczano osoby z rozpoznanym lub podejrzewanym wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności oraz osoby leczone immunosupresyjnie w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub długotrwałe leczone kortykosteroidami systemowo (prednizon lub jego odpowiednik stosowany przez  $> 2$  następujące po sobie tygodnie) w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Do kryteriów wykluczenia należały także: otrzymanie immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy oraz zespół Guillain-Barré w historii lub w rodzinie. Ponadto, dyskwalifikowano osoby nadużywające alkoholu lub inne substancje oraz z chorobą przewlekłą, mogącą zakłócić udział lub ukończenie badania (wg opinii badacza).

Z udziału w badaniach dyskwalifikowano osoby z obecnością stanów należących do przeciwwskazań do zastosowania ocenianej szczepionki, takich jak: stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę stosowaną w badaniu lub szczepionkę zawierającą te same substancje, małopłytkowość, zaburzenia krzepnięcia krwi lub stosowanie antykoagulantów (stanowiące przeciwwskazanie do domięśniowego podania szczepionki) oraz umiarkowana lub ciężka choroba o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z gorączką w dniu szczepienia.

### 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Średnia wieku uczestników biorących udział w próbach, do których włączano osoby w wieku  $\geq 65$  lat wynosiła ponad 71 lat w obu grupach badania *Chen 2022* oraz około 70 lat we wszystkich grupach badania *Sanchez 2020*. W badaniach, do których kwalifikowano uczestników w wieku  $\geq 60$  lat średnie wieku uczestników wynosiły ponad 68 lat w obu grupach badania *Sanchez 2023* oraz 66,6 lat w badaniu *Pepin 2021*. W badaniu *Pepin 2021* odsetek uczestników w wieku 60-64 lat wynosił około 49%, a w badaniu *Sanchez 2023* – około 23%. Ogółem, we wszystkich ocenianych badaniach parametry oceniające wiek uczestników (średnia wieku oraz odsetki osób w poszczególnych grupach wiekowych) były podobne w obu analizowanych grupach (QIV-HD vs QIV-SD). W badaniach *Chen 2022*, *Sanchez 2023* oraz *Sanchez 2020* 100% populacji stanowiły osoby rasy azjatyckiej. Z kolei, w badaniu *Pepin 2021* zdecydowana większość uczestników biorących udział w badaniu była rasy białej (98,4%), a część osób została zrekrutowana do badania w ośrodkach w Polsce (19,4%).

Szczepienie przeciw grypie w poprzednim roku odnotowano u 59% osób w badaniu *Pepin 2021*, 32% w badaniu *Sanchez 2023* oraz 72% w badaniu *Chen 2022*. We wszystkich wymienionych próbach odsetki zaszczepionych uczestników były podobne w obu analizowanych grupach (QIV-HD vs QIV-SD). W badaniu *Sanchez 2020* mniej osób w grupie QIV-HD IM (17%) zaszczepiono przeciw grypie w poprzednim sezonie grypowym w porównaniu do grup QIV-HD SC (32%) oraz QIV-SD (31%).

W badaniach *Pepin 2021*, *Chen 2022* oraz *Sanchez 2023* podano informację, że ogółem charakterystyki wyjściowe uczestników były zbalansowane pomiędzy grupami. Autorzy badania *Sanchez 2020* podali, że rasa, wiek, płeć oraz BMI uczestników w analizowanych grupach były podobne. Jediną zaobserwowaną różnicą w charakterystykach wyjściowych były wspomniane powyżej różnice w odsetkach osób szczepionych przeciw grypie w poprzednim roku.

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe charakterystyki wyjściowe populacji uwzględnionych w analizowanych badaniach.

Tabela 12. Wybrane charakterystyki uczestników biorących udział w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda (*Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023*): QIV-HD vs QIV-SD.

Badanie		QIV-HD	QIV-SD
<b>Płeć męska, n/N (%)</b>			
<i>Pepin 2021</i>		389/774 (50,3%)	375/765 (49,0%)
<i>Chen 2022</i>		35/82 (42,7%)	37/83 (44,6%)
<i>Sanchez 2020</i>		32/60 (53,3%)	30/55 (54,5%)
		33/60 (55,0%)	
<i>Sanchez 2023</i>		563/1048 (53,7%)	545/1047 (52,1%)
<b>Wiek, średnia (SD)</b>			
<i>Pepin 2021</i>		66,6 (5,82)	66,6 (6,11)
<i>Chen 2022</i>		71,5 (5,37)	71,4 (5,71)
<i>Sanchez 2020</i>		70,2 (3,6)	69,9 (3,8)
		70,6 (3,5)	
<i>Sanchez 2023</i>		68,2 (4,9)	68,4 (5,0)
<b>Podgrupa wiekowa, n/N (%)</b>			
<i>Pepin 2021</i>	60-64 lata	379/774 (49,0%)	381/765 (49,8%)
	≥ 65 lat	395/774 (51,0%)	384/765 (50,2%)
<i>Chen 2022</i>	≥ 65 do < 75 lat	60/82 (73,2%)	66/83 (79,5%)
	≥ 75 do < 85 lat	20/82 (24,4%)	15/83 (18,1%)
	≥ 85 lat	2/82 (2,4%)	2/83 (2,4%)
<i>Sanchez 2020</i>	< 75 lat	51/60 (85,0%)	46/55 (83,6%)
	≥ 75 lat	50/60 (83,3%)	46/55 (83,6%)
		9/60 (15,0%)	9/55 (16,4%)
<i>Sanchez 2023</i>	60-64 lata	247/1048 (23,6%)	241 (23,0%)
	≥ 65 lat	801/1048 (76,4%)	806/1047 (77,0%)
<b>Rasa, n/N (%)</b>			
<i>Pepin 2021</i>	Azjatycka	4/744 (0,5%)	3/765 (0,4%)
	Czarna lub afroamerykańska	2/744 (0,3%)	2/765 (0,3%)
	Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub innej wyspy na Pacyfiku	4/744 (0,5%)	2/765 (0,3%)

Badanie		QIV-HD	QIV-SD
	Biała	758/744 (97,9%)	756/765 (98,8%)
	Inna	6/744 (0,8%)	2/765 (0,3%)
<i>Chen 2022</i>	Azjatycka	82/82 (100%)	83/83 (100%)
<i>Sanchez 2020</i>	Azjatycka	60/60 (100,0%)	55/55 (100,0%)
		60/60 (100,0%)	
<i>Sanchez 2023</i>	Azjatycka	1048/1048 (100%)	1047/1047 (100%)
<b>Szczepienie przeciw grypie w poprzednim roku, n (%)</b>			
<i>Pepin 2021</i>	Szczepienie od 01.09.2016 do 31.08.2017	359/774 (46,4%)	375/765 (49,0%)
	Szczepienie od 01.09.2017 do 31.08.2018	390/774 (50,4%)	398/765 (52,0%)
	Szczepienie od 01.09.2018	446/774 (57,6%)	457/765 (59,7%)
<i>Chen 2022</i>	Szczepienie w poprzednim roku	57/82 (69,5%)	62/83 (74,7%)
<i>Sanchez 2020</i>	Szczepienie w poprzednim sezonie grypowym	10/60 (16,7%)	17/55 (30,9%)
		19/60 (31,7%)	
<i>Sanchez 2023</i>	Szczepienie przeciw grypie w poprzednim roku (2019-20)	331/1048 (31,6%)	329/1047 (31,3%)

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

W niniejszym rozdziale uwzględniono badania oceniające immunogenność i bezpieczeństwo czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki produkowanej przez Sanofi Pasteur – Efluelda (nazwa handlowa w USA – Fluzone High-Dose Quadrivalent). W publikacjach przedstawiających wyniki badań *Chen 2022* oraz *Pepin 2021* bezpośrednio podano nazwę handlową ocenianej interwencji (Efluelda lub Fluzone High-Dose Quadrivalent). W badaniu *Sanchez 2020* opisano skład i cechy charakterystyczne ocenianej szczepionki QIV-HD. Charakterystyka opisanej szczepionki identyczna z Efluelda oraz sponsor badania – Sanofi Pasteur, pozwalają wnioskować, że ocenianą szczepionką QIV-HD jest Efluelda. W publikacji opisującej wyniki badania *Sanchez 2023* sponsorowanego przez Sanofi Pasteur we wstępie opisano rozwój i charakterystykę szczepionki Fluzone High-Dose Quadrivalent. Na tej podstawie można wnioskować, że w tym przypadku również interwencją ocenianą w badaniu jest szczepionka wysokodawkowa Efluelda.



Oceniana interwencja (Efluelda) to inaktywowana czterowalentna szczepionka typu split (rozszczepiony wirion) zawierająca 60 µg hemaglutyniny na każdy szczep. Jej skład antygenowy jest zgodny z zaleceniami WHO na dany sezon grypowy i zawiera odpowiednie szczepy podtypów A/H1N1 i A/H3N2 wirusa grypy oraz linii B Victoria i B Yamagata. W badaniach *Pepin 2021*, *Chen 2022* oraz *Sanchez 2023* oceniano szczepionkę QIV-HD podawaną domięśniowo w pojedynczej dawce. Z kolei, w badaniu *Sanchez 2020* QIV-HD stosowano domięśniowo oraz podskórnie. Szczepionkę wysokodawkową *IM* oraz *SC* wyróżniono jako osobne interwencje, stosowane w dwóch grupach uczestników, porównywane ze szczepionką standardową w odrębnych analizach. Uwzględnienie dwóch dróg podania QIV-HD było związane z tym, że w Japonii (gdzie przeprowadzono badanie) standardem jest podskórne szczepienie przeciw grypie, jednak w wielu innych krajach rutynową drogą szczepienia jest droga domięśniowa, wyróżniona także jako preferowana droga szczepienia w ChPL Efluelda (choć dopuszczane jest również szczepienie podskórne).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę szczepionek QIV-HD stosowanych w grupach interwencji w badaniach włączonych do oceny immunogenności i bezpieczeństwa QIV-HD vs QIV-SD.

Tabela 13. Charakterystyka ocenianej interwencji (QIV-HD) w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda (*Pepin 2021*, *Chen 2022*, *Sanchez 2020*, *Sanchez 2023*): QIV-HD vs QIV-SD.

Badanie	Droga podania QIV-HD	Sezon grypowy	Skład antygenowy szczepionki QIV-DS
<b>Grupa interwencji</b>			
<i>Pepin 2021</i>	domięśniowa	2019/2020	A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09-like strain (A/Brisbane/02/2018, IVR-190), A/Kansas/14/2017 (H3N2)-like strain (A/Kansas/14/2017, NYMCX-327), B/Colorado/06/2017-like strain (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A) (Victoria lineage), B/Phuket/3073/2013-like strain (B/Phuket/3073/2013, wild type) (Yamagata lineage)
<i>Chen 2022</i>	domięśniowa	2020/2021	A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (A/H1N1), A/Hong Kong/2671/2019 (A/H3N2), B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage), B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)
<i>Sanchez 2020</i>	domięśniowa, podskórna	2017/2018	A/Michigan/45/2015 (NYMCX-275) (A/H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (NYMC X-263B) (A/H3N2), B/Phuket/3073/2013 (B Yamagata lineage), B/Brisbane/60/2008 (B Victoria lineage)
<i>Sanchez 2023</i>	domięśniowa	2020/2021	A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (CNIC-1909) (A/H1N1),

#### Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Droga podania QIV-HD	Sezon grypowy	Skład antygenowy szczepionki QIV-DS
			A/Hong Kong/2671/2019 (IVR-208) (A/H3N2), B/Washington/02/2019 (B Victoria lineage), B/Phuket/3073/2013 (B Yamagata)

W analizowanych badaniach komparatorem była inaktywowana czterowalentna szczepionka w standardowej dawce (QIV-SD), zawierająca 15 µg hemaglutyniny na szczep, o składzie antygenowym zgodnym z zaleceniami dla danego sezonu grypowego. W badaniu *Pepin 2021* pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali jedną dawkę podjednostkowej QIV-SD o nazwie handlowej Influvac Tetra domięśniowo. W badaniu *Chen 2022* stosowano licencjonowaną szczepionkę czterowalentną w standardowej dawce produkowaną lokalnie podawaną domięśniowo, a w badaniach *Sanchez 2020* i *Sanchez 2023* – podskórnice (w Japonii, gdzie przeprowadzono wymienione badania jest to standardowa droga podania szczepionki przeciw grypie). W badaniach *Pepin 2021* oraz *Chen 2022* w szczepionkach QIV-SD uwzględniono antygeny wirusa grypy identyczne jak w odpowiednich szczepionkach QIV-HD. W badaniach *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023* skład antygenowy ocenianych szczepionek w standardowej dawce był zgodny z rekomendacjami Narodowego Instytutu Chorób Zakaźnych w Japonii, podczas gdy antygeny wirusa grypy uwzględnione w odpowiednich szczepionkach wysokodawkowych były zgodne z zaleceniami WHO/VRBPAC dla danego sezonu grypowego. W związku z tym szczepy uwzględnione w porównywanych szczepionkach różniły się między sobą. Jednak skład antygenowy wszystkich ocenianych szczepionek był zgodny z rekomendacjami WHO (publikującej corocznie listę szczepów zalecanych dla danego sezonu grypowego dla półkuli północnej, z której organizacje krajowe w tym japońskie oraz amerykańskie wybierają konkretne szczepy uwzględniane w swoich zaleceniach), a uwzględnione szczepy wirusa grypy choć nie były identyczne, były do siebie antygenowo podobne i należały do tych samych podtypów i linii.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę szczepionek QIV-SD stosowanych w grupach kontrolnych w badaniach włączonych do oceny immunogenności i bezpieczeństwa QIV-HD vs QIV-SD.

Tabela 14. Charakterystyka komparatorów (QIV-SD) stosowanych w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda (*Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023*): QIV-HD vs QIV-SD.

Badanie	Stosowana szczepionka QIV-SD	Droga podania	Skład antygenowy szczepionki QIV-SD
<b>Grupa kontrolna</b>			
<i>Pepin 2021</i>	Influvac™ Tetra (podjednostkowa czterowalentna szczepionka w standardowej dawce)	domięśniowa	Zgodny z rekomendacjami WHO i UE na sezon 2019/2020 dla półkuli północnej: A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09-like strain (A/Brisbane/02/2018, IVR-190), A/Kansas/14/2017 (H3N2)-like strain (A/Kansas/14/2017, NYMCX-327), B/Colorado/06/2017-like strain (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A) (Victoria lineage), B/Phuket/3073/2013-like strain (B/Phuket/3073/2013, wild type) (Yamagata lineage)
<i>Chen 2022</i>	licencjonowana QIV-SD produkowana lokalnie	domięśniowa	Zgodny z rekomendacjami WHO na sezon 2020/2021 dla półkuli północnej: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (A/H1N1), A/Hong Kong/2671/2019 (A/H3N2), B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage), B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)
<i>Sanchez 2020</i>	licencjonowana QIV-SD produkowana lokalnie	podskórna	Zgodny z rekomendacjami Narodowego Instytutu Chorób Zakaźnych w Japonii na sezon 2017/2018 dla półkuli północnej: A/Singapore/GP1908/2015 (IVR-180) pdm09 ("A/H1N1-like"), A/Hong Kong/4801/2014 (NYMC X-263) ("A/H3N2-like"), B/Phuket/3073/2013 (B Yamagata lineage), B/Texas/2/2013 ("B Victoria lineage-like")
<i>Sanchez 2023</i>	licencjonowana QIV-SD produkowana lokalnie	podskórna	Zgodny z rekomendacjami Narodowego Instytutu Chorób Zakaźnych w Japonii oraz Ministerstwa Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej Japonii na sezon 2020/2021 dla półkuli północnej: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (CNIC-1909) (A/H1N1), A/Hong Kong/2671/2019 (NIB-121) (A/H3N2), B/Victoria/705/2018 (BVR-11) (B Victoria lineage), B/Phuket/3073/2013 (B Yamagata lineage)

We wszystkich analizowanych badaniach zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie. Było to związane z tym, że objętość szczepionki QIV-HD wynosiła 0,7 ml a QIV-SD – 0,5 ml, co uniemożliwiało zaślepienie osób odpowiedzialnych za wykonywanie szczepień. Podano jednak informację, że w celu zachowania zaślepienia pozostałego personelu biorącego udział w badaniu, osoby wykonujące szczepienie nie brały udziału w pozostałych czynnościach w badaniu, w tym w zbieraniu danych oraz w analizowaniu wyników. Zaślepienie obejmowało również uczestników.

W publikacji *Chen 2022* oraz w protokołach badań *Pepin 2021*, *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023* podano informacje na temat leczenia towarzyszącego stosowanego w trakcie badania. W momencie rozpoczęcia badania zbierano informacje o wszystkich lekach przyjmowanych przez uczestników. W kolejnych etapach wymagano jedynie raportowania stosowania wybranych leków mogących mieć wpływ na analizę bezpieczeństwa i/lub immunogenności ocenianej szczepionki w całym okresie obserwacji. We wszystkich analizowanych badaniach leki te podzielono na cztery kategorie, do których w każdej z prób zaliczono identyczne grupy leków. Wspomniane powyżej kategorie leczenia towarzyszące wraz z przykładami zaliczanych do nich leków przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 15. Leczenie towarzyszące wpływające na analizę immunogenności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w badaniach *Pepin 2021*, *Chen 2022*, *Sanchez 2020*, *Sanchez 2023*, podział na kategorie.

Kategoria leków towarzyszących	Opis kategorii	Przykłady leków zaliczanych do kategorii
Kategoria 1	leki wpływające lub mogące mieć wpływ na ocenę bezpieczeństwa	leki przeciwgorączkowe, leki przeciwbólowe, NLPZ1
Kategoria 2	leki wpływające lub mogące mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną	inne szczepionki, krew i produkty krwio-pochodne, klasy antybiotyków zakłócających przeprowadzone testy biologiczne, leki immunosupresyjne, leki immunomodulujące z właściwościami immunosupresyjnymi, leki antyproliferacyjne, w tym inhibitory syntezy DNA <sup>1</sup>
Kategoria 3	leki wpływające lub mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo oraz odpowiedź immunologiczną	kortykosteroidy
Kategoria 4	statyny	atorwastatyna, rosuwastatyna, simwastatyna, fluwastatyna

1 w badaniu *Pepin 2021* w tej kategorii wymieniono także kortykosteroidy.

## 5.4 Immunogenność

Odpowiedź immunologiczną oceniano w oparciu o wyniki pomiaru miana przeciwciał przeciwko antygenom wirusa grypy zawartym w ocenianej szczepionce zmierzone w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym przed szczepieniem oraz od 28 do 35 dni po szczepieniu. Do analizowanych punktów końcowych należały: średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT, z ang. *geometric mean titer*) przed i po szczepieniu, stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu do wyjściowej (GMTR, z ang. *geometric mean titer ratio*), odsetek serokonwersji (SCR, z ang. *seroconversion rate*) oraz odsetek seroprotekcji (SPR, z ang. *seroprotection rate*). Ocena średniego miana przeciwciał po szczepieniu stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach *Pepin 2021*, *Chen 2022* oraz *Sanchez 2023*. W analizie różnic w odpowiedzi immunologicznej wywoływanej przez porównywane szczepionki wykorzystano stosunek GMT po szczepieniu pomiędzy grupami. Jako kryterium pozwalające na stwierdzenie wyższości grupy interwencji nad grupą kontrolną autorzy badań *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* przyjęli dolną granicę przedziału ufności dla GMTR przekraczającą 1. We wszystkich analizowanych badaniach odsetek serokonwersji, należący do ocenianych punktów końcowych, zdefiniowano jako odsetek osób z mianem przeciwciał  $< 1:10$  przed szczepieniem i  $\geq 1:40$  po szczepieniu lub z mianem  $\geq 1:10$  przed szczepieniem z 4-krotnym wzrostem po szczepieniu. Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu *Sanchez 2020* należał odsetek osób uzyskujących seroprotekcję definiowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał  $\geq 1:40$ . Również w badaniach *Pepin 2021*, *Chen 2022* oraz *Sanchez 2023* oceniano do analizowanych parametrów należał odsetek uczestników z ochronnym mianem przeciwciał ( $\geq 1:40$ ). W badaniach *Pepin 2021* oraz *Chen 2022* dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w ramach analizy immunogenności analizy przeprowadzono dla każdego szczepu wirusa grypy uwzględnionego w ocenianych szczepionkach.

W badaniu *Sanchez 2020* skład antygenowy porównywanych szczepionek nie był identyczny – w QIV-HD uwzględniono szczepy rekomendowane przez VRBPAC, a w QIV-SD – szczepy zgodne z zaleceniami Narodowego Instytutu Chorób Zakaźnych Japonii. Jednak w obu szczepionkach uwzględnione antygeny zostały wybrane z listy zalecanej przez WHO dla półkuli północnej dla danego sezonu grypowego. Obie szczepionki zawierały cztery antygeny wirusa grypy, które choć nie były identyczne, uznane zostały za antygenowo podobne (dwa antygeny wirusa grypy A – podtypy A/H1N1 i A/H3N2 oraz dwa antygeny wirusa grypy B z linii B Victoria oraz B Yamagata). Autorzy przedstawili wyniki analiz dla wszystkich szczepów, zarówno dla tych uwzględnionych w szczepionce QIV-HD, jak i dla odpowiadających im szczepów zawartych w QIV-SD.

Podobne różnice w składzie antygenowym występowały w szczepionkach ocenianych w badaniu *Sanchez 2023*. Jednak w tym przypadku autorzy przedstawili wyniki porównań pomiędzy grupami jedynie dla szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce QIV-SD. Najprawdopodobniej, w związku z przyjętym w badaniu podejściem *superiority*, przeprowadzono analizy służące wykazaniu wyższej immunogenności szczepionki wysokodawkowej w porównaniu do QIV-SD dla szczepów, wobec których szczepionka standardowa powinna zapewniać ochronę. Jednak w celu przedstawienia wszystkich możliwych analiz oceniających immunogenność QIV-HD vs QIV-SD, dla porównań, dla których autorzy badania nie przedstawili wyników, przeprowadzono obliczenia własne na podstawie dostępnych danych.

Dodatkowo, ponieważ w Japonii w rzeczywistej praktyce klinicznej szczepionko standardowo podaje się podskórnie (co jest dopuszczone w ChPL Efluelda), ale preferowaną drogą jest podanie domięśniowe, w badaniu *Sanchez 2020* autorzy wyróżnili podgrupę QIV-HD podawaną SC lub IM (natomiast szczepionkę kontrolną zgodnie z praktyką kliniczną podawano SC), natomiast w badaniu *Sanchez 2023* QIV-HD podawano IM, a QIV-SD SC

Populacja uczestników włączonych do badania *Pepin 2021* obejmowała uczestników starszych definiowanych jako osoby w wieku  $\geq 60$  lat. Autorzy badania zaznaczyli, że wszystkie wytyczne krajowe w Europie zalecają szczepienie przeciw grypie u osób starszych, jednak granica wieku, od której zalecane jest szczepienie różni się w zależności od kraju i wynosi od 50 do 65 lat. Większość badań oceniających efektywność szczepionki (VE) przeciw grypie u starszych uczestników przeprowadzono w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat i dane kliniczne dotyczące osób starszych, w wieku poniżej 65 roku życia są skąpe, choć pacjenci ci także są objęci rekomendacjami szczepień przeciw grypie w części krajów. W związku z tym głównym celem badania było wykazanie wyższej immunogenności QIV-HD w porównaniu do QIV-SD u uczestników w grupie wiekowej 60-64 lat. Podstawową analizę, której wyniki przedstawiono w publikacji *Pepin 2021*, przeprowadzono w wyróżnionych w badaniu podgrupach wiekowych: uczestników w wieku 60-64 lat oraz  $\geq 65$  lat. Na stronie *clinicaltrials.gov* odnaleziono również wyniki analizy przeprowadzonej w populacji ogólnej badania – uczestników w wieku  $\geq 60$  lat.

#### 5.4.1 Ocena średniego miana przeciwciał GMT

W większości analizowanych badań porównujących immunogenność QIV-HD vs QIV-SD (z wyjątkiem *Sanchez 2020*) ocena średniego miana przeciwciał przeciw ocenianym antygenom wirusa grypy zmierzonego w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym od 28 do 35 dni po szczepieniu stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. We wszystkich badaniach przedstawiono średnią geometryczną miana przeciwciał (GMT) przed i po szczepieniu oraz wielokrotność wzrostu miana przeciwciał

obserwowaną po szczepieniu względem wartości wyjściowej (GMTR). Ponadto oceniano różnice w odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez QIV-HD oraz QIV-SD, zdefiniowaną jako stosunek GMT po szczepieniu pomiędzy analizowanymi grupami. W badaniach włączających uczestników w wieku  $\geq 60$  lat (*Pepin 2021*, *Sanchez 2023*) obok wyników w populacjach ogólnych przedstawiono wyniki dla podgrup wyróżnionych na podstawie wieku (60-64 lata oraz  $\geq 65$  lat). Ponadto w badaniach *Sanchez 2020 i 2023* w obu szczepionkach uwzględnione antygeny zostały wybrane z listy zalecanej przez WHO dla półkuli północnej dla danego sezonu grypowego, ale skład antygenowy porównywanych standardowych szczepionek produkowanych lokalnie szczepionek nie był identyczny jak w QIV-HD – ocenę immunogenności wykonano więc oznaczając przeciwciała anty-HA dla wszystkich możliwych antygenów, w tym uwzględnionych w szczepionkach standardowych (oznaczanych jako „-like” lub „-SD”). Dodatkowo, ponieważ w Japonii w rzeczywistej praktyce klinicznej szczepionko standardowo podaje się podskórnie (co jest dopuszczone w ChPL Efluelda), ale preferowaną drogą jest podanie domięśniowe, w badaniu *Sanchez 2020* autorzy wyróżnili podgrupę QIV-HD podawaną SC lub IM (natomiast szczepionkę kontrolną zgodnie z praktyką kliniczną podawano SC), natomiast w badaniu *Sanchez 2023* QIV-HD podawano IM, a QIV-SD SC

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych rozpatrywanych w analizowanych badaniach oceniających średnie miano przeciwciał przed i po szczepieniu. W przypadku GMTR po szczepieniu na zielono zaznaczono spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA oraz FDA.

Tabela 16. Średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) przed i po szczepieniu, stosunek średniego miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej (GMTR) oraz stosunek średnich mian przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami (GMTR): badania wykorzystane w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023): QIV-HD vs QIV-SD.

Badanie	Szczep	QIV-HD				QIV-SD				QIV-HD vs QIV-SD
		N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)	GMTR (95% CI)
Pepin 2021 – populacja ogólna (CT 2023)	A/H1N1	769	48,6 (43,4; 54,4) [N=768]	365 (333; 400)	<b>7,50 (6,68; 8,42)</b> [N=768]	758	46,2 (41,4; 51,7)	200 (181; 222)	<b>4,34 (3,88; 4,84)</b>	<b>1,83 (1,59; 2,09)*</b>
	A/H3N2	769	13,3 (12,3; 14,4) [N=767]	313 (283; 347) [N=768]	<b>23,7 (21,4; 26,1)</b> [N=767]	758	13,0 (12,0; 14,1) [N=757]	164 (148; 182)	<b>12,6 (11,3; 14,0)</b> [N=757]	<b>1,91 (1,65; 2,21)*</b>
	B Victoria	769	63,9 (57,7; 70,7) [N=767]	447 (417; 480)	<b>7,02 (6,34; 7,77)</b> [N=767]	758	74,5 (67,3; 82,4) [N=757]	294 (272; 316)	<b>3,95 (3,56; 4,38)</b> [N=757]	<b>1,52 (1,37; 1,69)*</b>
	B Yamagata	769	89,7 (80,5; 99,9) [N=765]	638 (594; 686)	<b>7,13 (6,44; 7,90)</b> [N=765]	758	96,6 (86,9; 107) [N=755]	363 (337; 392)	<b>3,77 (3,42; 4,15)</b> [N=755]	<b>1,76 (1,58; 1,95)*</b>
Pepin 2021 – pacjenci w wieku 60-64 lata	A/H1N1	377	50,2 (42,7; 59,0) [N=376]	471 (416; 533)	<b>9,36 (7,86; 11,1)</b> [N=376]	377	50 (42,6; 58,8)	248(217; 283)	<b>4,96 (4,20; 5,85)</b>	<b>1,90 (1,58; 2,28)</b>
	A/H3N2	376	11,5 (10,4; 12,8)	303 (262; 350)	<b>26,2 (22,8; 30,2)</b>	377	12,5 (11,2; 14,0)	178 (154; 206)	<b>14,2 (12,2; 16,6)</b>	<b>1,70 (1,38; 2,08)</b>
	B Victoria	377	54,7 (47,4; 63,2)	497 (450; 548)	<b>9,07 (7,84; 10,5)</b>	377	68,7 (59,4; 79,5)	330 (297; 367)	<b>4,8 (4,11; 5,60)</b>	<b>1,51 (1,30; 1,74)</b>
	B Yamagata	377	80,4 (68,6; 94,3)	766 (690; 849)	<b>9,52 (8,19; 11,1)</b>	377	93,2 (79,5; 109) <sup>7</sup>	433 (391; 480)	<b>4,66 (4,03; 5,39)</b> [N=375]	<b>1,77 (1,53; 2,04)</b>
Pepin 2021 – pacjenci w wieku ≥ 65 lat	A/H1N1	392	47,1 (40,1; 55,2)	286 (250; 326)	<b>6,07 (5,22; 7,05)</b>	381	42,8 (36,6; 50,0)	162 (139; 190)	<b>3,8 (3,27; 4,41)</b>	<b>1,76 (1,44; 2,15)</b>
	A/H3N2	392	15,2 (13,5; 17,1) [N=391]	324 (281; 374)	<b>21,4 (18,6; 24,7)</b> [N=391]	381	13,5 (12,1; 15,0) [N=380]	151 (129; 176)	<b>11,2 (9,66; 13,0)</b> [N=380]	<b>2,15 (1,74; 2,65)</b>
	B Victoria	392	74,2 (64,3; 85,6) [N=390]	405 (366; 447)	<b>5,48 (4,78; 6,28)</b> [N=390]	381	80,7 (70,1; 92,9) [N=380]	262 (236; 291)	<b>3,25 (2,83; 3,73)</b> [N=380]	<b>1,55 (1,34; 1,79)</b>
	B Yamagata	392	99,7 (86,1; 115) [N=388]	536 (485; 592)	<b>5,39 (4,72; 6,15)</b> [N=388]	381	100 (86,8; 115) [N=380]	305 (274; 340)	<b>3,06 (2,70; 3,46)</b> [N=380]	<b>1,76 (1,52; 2,03)</b>

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych



Badanie	Szczep	QIV-HD				QIV-SD				QIV-HD vs QIV-SD
		N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)	GMTR (95% CI)
Chen 2022	A/H1N1	80	23,6 (18,1; 30,6)	283 (221; 364)	<b>12,0 (9,09; 15,9)</b>	83	24,1 (18,5; 31,5)	109 (78,2; 151)	<b>4,50 (3,47; 5,82)</b>	2,61 (1,73; 3,94)
	A/H3N2	80	111 (78,4; 156)	643 (522; 791)	<b>5,81 (4,28; 7,87)</b>	83	169 (120; 238)	427 (324; 563)	<b>2,53 (1,87; 3,41)</b>	1,51 (1,07; 2,13)
	B Victoria	80	88,0 (66,7; 116)	812 (645; 1023)	<b>9,23 (7,00; 12,20)</b>	83	98,2 (76,6; 126)	324 (253; 414)	<b>3,30 (2,48; 4,39)</b>	2,51 (1,79; 3,50)
	B Yamagata	80	149 (111; 199)	707 (595; 840)	<b>4,76 (3,65; 6,21)</b>	83	160 (121; 211)	361 (290; 450)	<b>2,26 (1,76; 2,89)</b>	1,96 (1,48; 2,59)
Sanchez 2020	A/H1N1	55 <sup>1</sup>	44,5 (29,4; 67,5)	712,4 (509,7; 995,7)	<b>16,00 (10,19; 25,11)</b>	54	41,0 (27,7; 60,8)	269,1 (181,5; 399,0)	<b>6,56 (4,36; 9,86)</b>	2,65 (1,59; 4,41)
		55 <sup>2</sup>	59,5 (39,7; 89,2)	550,2 (402,2; 752,5)	<b>9,25 (6,11; 14,00)</b>					2,04 (1,24; 3,36)
	A/H1N1-like	55 <sup>1</sup>	46,2 (35,4; 60,4)	427,6 (309,1; 591,5)	<b>9,25 (6,67; 12,82)</b>	54	42,1 (32,8; 54,1) <sup>3</sup>	216,3 (157,4; 297,3)	<b>5,13 (3,67; 7,17)</b>	1,98 (1,26; 3,10)
		55 <sup>2</sup>	56,2 (43,0; 73,5)	356,2 (260,0; 488,0)	<b>6,34 (4,79; 8,38)</b>					1,65 (1,06; 2,56)
	A/H3N2	55 <sup>1</sup>	62,6 (39,9; 98,1)	1059,5 (759,5; 1478,0)	<b>16,93 (10,99; 26,10)</b>	54	83,7 (53,9; 129,9)	405,8 (270,5; 608,6)	<b>4,85 (3,08; 7,63)</b>	2,61 (1,56; 4,38)
		55 <sup>2</sup>	101 (66,9; 152,6)	839,2 (617,7; 1140,0)	<b>8,31 (5,54; 12,46)</b>					2,07 (1,25; 3,41)
	A/H3N2-like	55 <sup>1</sup>	76,1 (49,6; 116,7)	940,0 (664,3; 1330,1)	<b>12,36 (8,03; 19,01)</b>	54	91,0 (57,7; 143,3)	402,3 (263,0; 615,4) <sup>3</sup>	<b>4,56 (2,89; 7,19)</b>	2,34 (1,36; 4,01)
		55 <sup>2</sup>	107,6 (71,4; 162,1)	797,9 (586,8; 1084,9)	<b>7,42 (4,98; 11,05)</b>					1,98 (1,18; 3,32)
	B Yamagata	55 <sup>1</sup>	116,8 (83,2; 163,9)	877,0 (632,9; 1215,3)	<b>7,51 (4,93; 11,45)</b>	54	108,2 (79,5; 147,1)	336,9 (263,7; 430,3)	<b>3,11 (2,29; 4,24)</b>	2,60 (1,74; 3,90)

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Szczep	QIV-HD				QIV-SD				QIV-HD vs QIV-SD	
		N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)	GMTR (95% CI)	
Sanchez 2023 – populacja ogólna	B Victoria	55 <sup>2</sup>	134,1 (92,2, 195,0)	628,0 (475,4, 829,6)	<b>4,68 (3,34, 6,56)</b>	54	97,6 (69,6, 137,0)	281,5 (217,0, 365,0)	<b>2,88 (2,08, 3,99)</b>	<b>1,86 (1,29, 2,69)</b>	
		55 <sup>1</sup>	76,1 (49,9, 115,9)	813,2 (603,0, 1096,5)	<b>10,69 (7,05, 16,21)</b>						<b>2,89 (1,95, 4,28)</b>
		55 <sup>2</sup>	109,6 (73,4, 163,8)	758,7 (589,5, 976,5)	<b>6,92 (4,79, 9,99)</b>						<b>2,70 (1,88, 3,86)</b>
	B Victoria-like	55 <sup>1</sup>	32,7 (22,9, 46,7)	269,9 (199,4, 365,4)	<b>8,26 (5,74, 11,89)</b>	54	41,6 (31,4, 55,1)	111,0 (87,6, 140,7)	<b>2,67 (2,00, 3,57)</b>	<b>2,43 (1,66, 3,56)</b>	
		55 <sup>2</sup>	47,1 (32,8, 67,6)	261,6 (201,1, 340,2)	<b>5,55 (3,97, 7,76)</b>						<b>2,36 (1,66, 3,35)</b>
		A/H1N1	1048	14,5 (13,5; 15,5) [N=1045]	309,0 (282,1; 338,4)	<b>21,33 (19,57; 23,25) [N=1045]</b>	1047	14,9 (13,9; 16,1) [N=1045]	110,0 (100,0; 121,1)	<b>7,33 (6,71; 8,01) [N=1045]</b>	<b>2,81 (2,46; 3,20)</b>
	A/H3N2-HD	1048	54,9 (50,3; 59,9) [N=1047]	721,4 (676,6; 769,2)	<b>13,14 (12,05; 14,32) [N=1047]</b>	1047	54,6 (50,0; 59,7) [N=1045]	319,9 (297,1; 344,5)	<b>5,86 (5,34; 6,42) [N=1045]</b>	<b>2,26 (2,04, 2,49)*</b>	
	A/H3N2-SD	1048	40,8 (37,5; 44,4) [N=1047]	540,0 (504,4; 578,0)	<b>13,23 (12,13; 14,43) [N=1047]</b>	1046	41,0 (37,6; 44,7) [N=1045]	239,9 (222,0; 259,1)	<b>5,85 (5,33; 6,42) [N=1045]</b>	<b>2,25 (2,03; 2,50)</b>	
	B Victoria-HD	1048	26,3 (24,4; 28,3) [N=1046]	447,3 (420,8; 475,5)	<b>17,06 (15,78; 18,44) [N=1046]</b>	1047	24,7 (23,0; 26,5) [N=1045]	152,0 (141,4; 163,4)	<b>6,17 (5,66; 6,72) [N=1045]</b>	<b>2,94 (2,68; 3,23)*</b>	
	B Victoria-SD	1048	23,7 (22,1; 25,5) [N=1046]	354,8 (333,0; 378,0)	<b>14,97 (13,88; 16,14) [N=1046]</b>	1047	22,3 (20,9; 23,9) [N=1045]	139,2 (129,4; 149,8)	<b>6,27 (5,76; 6,82) [N=1045]</b>	<b>2,55 (2,31; 2,81)</b>	
	B Yamagata	1048	70,4 (64,4; 77,1) [N=1045]	795,8 (750,3; 844,1)	<b>11,29 (10,39; 12,27) [N=1045]</b>	1047	60,4 (55,3; 66,0) [N=1045]	254,7 (237,7; 273,0)	<b>4,21 (3,88; 4,57) [N=1045]</b>	<b>3,12 (2,85; 3,42)</b>	
	A/H1N1	247	bd.	460,2 (386,9; 547,4)	bd.	241	bd.	164,7 (135,3; 200,5)	bd.	<b>2,79 (2,15; 3,63)</b>	

## Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Szczep	QIV-HD				QIV-SD				QIV-HD vs QIV-SD
		N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)	GMTR (95% CI)
Sanchez 2023 – pacjenci w wieku 60-64 lata	A/H3N2-SD	247	bd.	478,0 (415,2; 550,3)	bd.	241	bd.	240,7 (203,2; 285,2)	bd.	<b>1,99 (1,59; 2,47)</b>
	B Victoria-SD	247	bd.	398,9 (348,5; 456,5)	bd.	241	bd.	140,6 (119,0; 166,0)	bd.	<b>2,84 (2,29; 3,51)</b>
	B Yamagata	247	bd.	903,8 (805,0; 1014,8)	bd.	241	bd.	305,6 (263,7; 354,1)	bd.	<b>2,96 (2,45; 3,56)</b>
Sanchez 2023 – pacjenci w wieku ≥ 65 lat	A/H1N1	801	bd.	273,3 (246,0; 303,5)	bd.	806	bd.	97,5 (87,5; 108,7)	bd.	<b>2,80 (2,41; 3,26)</b>
	A/H3N2-SD	801	bd.	560,6 (518,7; 605,9)	bd.	806	bd.	239,6 (219,7; 261,4)	bd.	<b>2,34 (2,08; 2,63)</b>
	B Victoria-SD	801	bd.	342,2 (318,5; 367,7)	bd.	806	bd.	138,8 (128,0; 150,6)	bd.	<b>2,46 (2,21; 2,75)</b>
	B Yamagata	801	bd.	765,2 (714,8; 819,2)	bd.	806	bd.	241,2 (223,1; 260,9)	bd.	<b>3,17 (2,86; 3,52)</b>

- 1 pacjenci, którzy otrzymali QIV-HD domięśniowo;
- 2 pacjenci, którzy otrzymali QIV-HD podskórnio;
- 3 brak danych dla jednego uczestnika.

W populacjach ogólnych ocenianych badań odnotowano znamienne zwiększenie miana przeciwciał przeciwko analizowanym antygenom grypy występujące po szczepieniu Efluelda, wynoszące od prawie 5 razy do prawie 24 razy względem wartości wyjściowej. W grupach kontrolnych, w których pacjenci otrzymali szczepionkę w standardowej dawce również zaobserwowano znamienne, co najmniej kilkukrotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu, wynoszący średnio od 2 do ponad 12 razy względem wartości wyjściowej. Zgodnie z kryteriami EMA za istotną odpowiedź immunologiczną u osób powyżej 60 roku życia uznawany jest co najmniej dwukrotny wzrost średniego miana przeciwciał po szczepieniu (EMA 1997). Kryterium to zostało spełnione w każdej z przeprowadzonych analiz zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, co wskazywało na efektywność QIV-HD (Efluelda) oraz QIV-SD w zakresie wywoływania odpowiedzi immunologicznej na oceniane szczepy wirusa grypy. Ponadto, analizowano różnice w zakresie odpowiedzi immunologicznej wywoływanej przez szczepionkę wysokodawkową HD oraz standardową SD. Średnie miano przeciwciał przeciw każdemu z ocenianych antygenów wirusa grypy było istotnie, kilkukrotnie większe po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD (średnio od 1,5 do ponad 3 razy większe), wskazując na istotnie większą efektywność szczepionki wysokodawkowej w indukowaniu odpowiedzi immunologicznej wobec ocenianych antygenów wirusa grypy w porównaniu do szczepionki standardowej. W każdym przypadku spełniono kryterium *superiority* szczepionki QIV-HD nad QIV-SD odnośnie wyższej immunogenności.

Ponadto, w badaniach *Sanchez 2023* oraz *Pepin 2021* oceniano średnie miano przeciwciał w podgrupach wyróżnionych w zależności od wieku. W badaniu *Pepin 2021* wzrost miana przeciwciał po szczepieniu QIV-HD wynosił od 9 do 26 razy względem wartości wyjściowej w analizach przeprowadzonych w grupie uczestników w wieku 60-64 lat oraz od 5 do 21 razy w grupie uczestników w wieku  $\geq 65$  lat. W grupie kontrolnej (QIV-SD) również zaobserwowano co najmniej kilkukrotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu wynoszący od 4 do prawie 13 razy u uczestników w wieku 60-64 lat oraz od 4 do 14 razy u uczestników w wieku  $\geq 65$  lat. Analiza różnic pomiędzy grupami wskazywała na średnio 1,5 do 2 razy znamienne większe średnie miano przeciwciał po szczepieniu w grupie interwencji (QIV-HD) w porównaniu do grupy kontrolnej (QIV-SD) w obu podgrupach wiekowych. W badaniu *Sanchez 2023* odnotowano 2-3 razy istotnie większe średnie miano przeciwciał po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD zarówno w podgrupie uczestników w wieku 60-64 lat, jak i w wieku  $\geq 65$  lat. Ogółem, w badaniach *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* wyniki analiz przeprowadzonych w podgrupach wyróżnionych w zależności od wieku wskazywały na spójnie na znamienne wyższą immunogenność szczepionki wysokodawkowej w porównaniu do standardowej, i spełnienie kryterium *superiority*, zarówno u młodszych (60-64 lata), jak i u starszych ( $\geq 65$  lat) uczestników.

W badaniu *Sanchez 2020* ocenianą interwencją stanowiła szczepionka QIV-HD (Efluelda) podawana domięśniowo oraz podskórnie. Było to związane z tym, że w Japonii (gdzie przeprowadzone zostało badanie) szczepionki rutynowo podawane są podskórnie, jednak w wielu innych krajach (w tym w USA oraz w Europie) standardową drogą szczepienia jest droga domięśniowa, wyróżniona ponadto jako preferowana droga podania w ChPL Efluelda (choć dopuszczane jest również szczepienie podskórne). W badaniu wyróżniono dwie grupy interwencji: jedną, w której pacjenci otrzymali QIV-HD domięśniowo oraz drugą, w której zastosowano QIV-HD podskórnie oraz przedstawili wyniki porównań szczepionki QIV-HD *IM* z grupą kontrolną oraz QIV-HD *SC* z grupą kontrolną. W przeprowadzonych analizach odnotowano zwiększenie średniego miana przeciwciał wynoszące od 7,5 do 16 razy względem wartości wyjściowej po podaniu QIV-HD domięśniowo oraz wynoszące od 5 do 9 razy po podaniu QIV-HD podskórnie. Wzrost średniego miana przeciwciał przeciwko ocenianym antygenom wirusa grypy był wyższy po domięśniowym podaniu QIV-HD niż po podaniu podskórnym, jednak w każdym przypadku, niezależnie od drogi podania, spełnione było kryterium istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA. Ponadto zarówno szczepionka wysokodawkowa podana *IM*, jak i *SC* wykazywała znamienne wyższą immunogenność od szczepionki standardowej, na co wskazywało 1,7 do 2,7 wyższe średnie miano przeciwciał przeciwko analizowanym antygenom wirusa grypy po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD.

#### 5.4.1.1 Analiza w podgrupach

W badaniu *Pepin 2021* przeprowadzono dodatkowe analizy z podziałem uczestników na podgrupy wyróżnione w zależności od ryzyka powikłań grypy (podwyższone ryzyko vs standardowe ryzyko) oraz historii szczepień przeciw grypie (tak vs nie). Do grupy podwyższonego ryzyka kwalifikowano uczestników z obecnością przewlekłej, stabilnej choroby zwiększającej prawdopodobieństwo ciężkiego przebiegu grypy i rozwoju powikłań, nie zakłócającej jednak udziału w badaniu, a do grupy standardowego ryzyka – uczestników bez chorób współistniejących. W analizie przeprowadzonej w podgrupach wyróżnionych w zależności od historii szczepień brano pod uwagę szczepienie przeciw grypie wykonane w poprzednim sezonie epidemicznym. Wyniki dotyczące punktów końcowych wykorzystywanych w ocenie średniego miana przeciwciał po szczepieniu w odpowiednich podgrupach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) przed i po szczepieniu oraz stosunek średnich mian przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami (GMTR): analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na obecność czynników ryzyka i wcześniejsze szczepienie, *Pepin 2021*: QIV-HD vs QIV-SD.

Badanie	Szczep	QIV-HD				QIV-SD				QIV-HD vs QIV-SD
		N	miano wyjściowe	miano po szczepieniu	GMTR (95% CI)	N	miano wyjściowe	miano po szczepieniu	GMTR (95% CI)	GMTR*
<b>Podgrupy wyróżnione w zależności od ryzyka powikłań grypy</b>										
<i>Pepin 2021</i> – pacjenci z podwyższonym ryzykiem	A/H1N1	209	64,1	394	bd.	226	50,1	221	bd.	1,78
	A/H3N2	209	15	361	bd.	226	15,5 [N=225]	185	bd.	1,95
	B Victoria	209	79,9	566	bd.	226	86,1 [N=225]	339	bd.	1,67
	B Yamagata	209	116 [N=206]	737	bd.	226	119 [N=223]	383	bd.	1,92
<i>Pepin 2021</i> – pacjenci ze standardowym ryzykiem	A/H1N1	322	47,5 [N=321]	361	bd.	312	42,6	180	bd.	2,01
	A/H3N2	321	13,6 [N=320]	326	bd.	312	11,4	134	bd.	2,43
	B Victoria	322	61,6 [N=320]	395	bd.	312	70,1	288	bd.	1,37
	B Yamagata	322	89,8 [N=321]	581	bd.	312	86,5	336	bd.	1,73
<b>Podgrupy wyróżnione w zależności od historii szczepień przeciw grypie</b>										
<i>Pepin 2021</i> – pacjenci szczepieni	A/H1N1	313	29,5 [N=312]	548	bd.	297	23,2	298	bd.	1,84

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Szczep	QIV-HD				QIV-SD				QIV-HD vs QIV-SD
		N	miano wyjściowe	miano po szczepieniu	GMTR (95% CI)	N	miano wyjściowe	miano po szczepieniu	GMTR (95% CI)	GMTR*
przeciw grypie w poprzednim sezonie	A/H3N2	312	9,46 [N=311]	308	bd.	297	8,62	201	bd.	1,53
	B Victoria	313	29,5 [N=311]	568	bd.	297	32,4	412	bd.	1,38
	B Yamagata	313	46,5 [N=311]	830	bd.	297	50,1 [N=295]	464	bd.	1,79
	A/H1N1	411	68,4	270	bd.	414	71,3	149	bd.	1,81
Pepin 2021 – pacjenci nieszczepieni przeciw grypie w poprzednim sezonie	A/H3N2	411	17,2	311	bd.	414	17,3 [N=413]	142	bd.	2,19
	B Victoria	411	116	382	bd.	414	130 [N=413]	231	bd.	1,65
	B Yamagata	411	147 [N=409]	519	bd.	414	147 [N=413]	301	bd.	1,72

## Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

W analizie przeprowadzonej w podgrupach wyróżnionych w zależności od ryzyka powikłań grypy odnotowano wysokie (wynoszące od 326 do 737) miana przeciwciał po szczepieniu QIV-HD zarówno w grupie podwyższonego, jak i standardowego ryzyka, wskazując na spójną efektywność ocenianej szczepionki w zakresie wywoływania odpowiedzi immunologicznej na oceniane szczepy wirusa grypy w całej analizowanej populacji uczestników, bez względu na obecność chorób współistniejących. Zarówno u uczestników ze standardowym ryzykiem, jak i z podwyższonym ryzykiem odnotowano od 1,4 do 2,4 razy większe średnie miano przeciwciał po szczepieniu w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, świadczące o większej odpowiedzi immunologicznej wobec analizowanych szczepów po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD. Autorzy nie podali istotności statystycznej wyników.

W analizach przeprowadzonych w podgrupach uczestników wyróżnionych w zależności od szczepienia przeciw grypie w poprzednim sezonie odnotowano wyższe średnie miana przeciwciał u osób wcześniej nieszczepionych niż u osób, które otrzymały szczepienie w poprzednim roku. W obu podgrupach zaobserwowano wysokie (wynoszące od 270 do 830) miana przeciwciał po szczepieniu QIV-HD oraz QIV-SD wskazujące na efektywność ocenianych szczepionek w zakresie wywoływania odpowiedzi immunologicznej na oceniane szczepy wirusa grypy. Odnotowane średnie miana przeciwciał po szczepieniu były od 1,4 do 2,2 razy większe po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD w obu podgrupach, co świadczyło o wyższej immunogenności szczepionki wysokodawkowej niż standardowej u wszystkich uczestników, bez względu na historię szczepień przeciw grypie. Autorzy nie podali istotności statystycznej wyników.

#### 5.4.2 Odsetek serokonwersji (SCR)

Do punktów końcowych ocenianych w ramach analizy immunogenności należał odsetek serokonwersji, definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał  $<1:10$  przed szczepieniem i  $\geq 1:40$  po szczepieniu lub z mianem  $\geq 1:10$  przed szczepieniem z 4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu. W badaniach *Sanchez 2023* oraz *Pepin 2021* przeprowadzono analizę ocenianego punktu końcowego w populacji ogólnej oraz w podgrupach wyróżnionych w zależności od wieku uczestników. Dla badania *Sanchez 2020* zaprezentowano wyniki analiz przeprowadzonych przez autorów porównujących szczepienie QIV-HD podane domięśniowo z QIV-SD oraz QIV-HD podane podskórnice z QIV-SD, a także wyniki analizy własnej porównującej szczepienie QIV-HD bez względu na drogę szczepienia (obliczone na podstawie danych dostępnych dla grup QIV-HD IM oraz QIV-HD SC) ze szczepionką w standardowej dawce. Ponadto w badaniach *Sanchez 2020 i 2023* w obu szczepionkach uwzględnione antygeny zostały wybrane z listy zalecanej przez WHO dla półkuli północnej dla danego sezonu grypowego, ale skład antygenowy



porównywanych standardowych szczepionkach produkowanych lokalnie szczepionek nie był identyczny jak w QIV-HD – ocenę immunogenności wykonano więc oznaczając przeciwciała anty-HA dla wszystkich możliwych antygenów, w tym uwzględnionych w szczepionkach standardowych (oznaczanych jako „-like” lub „-SD”). Odpowiednie wyniki oraz obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku odsetków serokonwersji na zielono zaznaczono spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA, a wytłuszczono wyniki spełniające kryteria wg FDA.

Tabela 18. Odsetek serokonwersji (SCR): badania wykorzystane w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepienia Efluelda (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023): QIV-HD vs QIV-SD.

Badanie	Szczep	QIV-HD		QIV-SD		QIV-HD vs QIV-SD			
		N	Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ wyjściowo: n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	N	Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ wyjściowo: n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pepin 2021 – populacja ogólna (CT 2023)	A/H1N1	768	619 (80,6%)*	<b>62,1 (58,6; 65,6)</b>	758	616 (81,3%)*	<b>39,2 (35,7; 42,8)</b>	1,59 (1,43; 1,76) p < 0,0001	0,23 (0,18; 0,28) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
	A/H3N2	767	436 (56,8%)*	<b>88,1 (85,6; 90,3)</b>	757	441 (58,3%)*	<b>74,2 (71,0; 77,3)</b>	1,19 (1,13; 1,25) p < 0,0001	0,14 (0,10; 0,18) NNT = 8 (6; 10) p < 0,0001
	B Victoria	767	698 (91,0%)*	<b>62,5 (58,9; 65,9)</b>	757	691 (91,3%)*	<b>41,2 (37,7; 44,8)</b>	1,52 (1,37; 1,68) p < 0,0001	0,21 (0,16; 0,26) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
	B Yamagata	765	700 (91,5%)*	<b>62,7 (59,2; 66,2)</b>	755	695 (92,1%)*	<b>41,6 (38,0; 45,2)</b>	1,51 (1,36; 1,67) p < 0,0001	0,21 (0,16; 0,26) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Pepin 2021 – pacjenci w wieku 60-64 lata	A/H1N1	376	305 (81,1%)	<b>66,5 (61,5; 71,2)</b>	377	305 (80,9%)	<b>41,4 (36,4; 46,5)</b>	1,61 (1,40; 1,85) p < 0,0001	0,25 (0,18; 0,32) NNT = 4 (4; 6) p < 0,0001
	A/H3N2	376	196 (52,1%)	<b>89,4 (85,8; 92,3)</b>	377	219 (58,1%)	<b>76,7 (72,1; 80,8)</b>	1,17 (1,09; 1,24) p < 0,0001	0,13 (0,07; 0,18) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001
	B Victoria	377	338 (89,7%)	<b>68,2 (63,2; 72,8)</b>	377	344 (91,2%)	<b>47,7 (42,6; 52,9)</b>	1,43 (1,26; 1,62) p < 0,0001	0,20 (0,14; 0,27) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
	B Yamagata	377	341 (90,5%)	<b>70,6 (65,7; 75,1)</b>	375	341 (90,9%)	<b>48,5 (43,4; 53,7)</b>	1,45 (1,29; 1,64) p < 0,0001	0,22 (0,15; 0,29) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Szczep	QIV-HD		QIV-SD		QIV-HD vs QIV-SD			
		N	Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ wyjściowo: n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	N	Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ wyjściowo: n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pepin 2021 – pacjenci w wieku $\geq 65$ lat	A/H1N1	392	314 (80,1%)	<b>57,9 (52,8; 62,8)</b>	381	311 (81,6%)	<b>37,0 (32,1; 42,1)</b>	1,56 (1,34; 1,83) $p < 0,0001$	0,21 (0,14; 0,28) NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$
	A/H3N2	391	240 (61,4%)	<b>87,0 (83,2; 90,1)</b>	380	222 (58,4%)	<b>71,8 (67,0; 76,3)</b>	1,21 (1,13; 1,31) $p < 0,0001$	0,15 (0,10; 0,21) NNT = 7 (5; 11) $p < 0,0001$
	B Victoria	390	360 (92,3%)	<b>56,9 (51,8; 61,9)</b>	380	347 (91,3%)	<b>34,7 (30,0; 39,8)</b>	1,64 (1,39; 1,93) $p < 0,0001$	0,22 (0,15; 0,29) NNT = 5 (4; 7) $p < 0,0001$
	B Yamagata	388	359 (92,5%)	<b>55,2 (50,1; 60,2)</b>	380	354 (93,2%)	<b>34,7 (30,0; 39,8)</b>	1,59 (1,35; 1,87) $p < 0,0001$	0,20 (0,14; 0,27) NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$
Chen 2022	A/H1N1	80	63 (78,8%)*	<b>86,3 (76,7; 92,9)</b>	83	67 (80,8%)*	<b>50,6 (39,4; 61,8)</b>	1,70 (1,35; 2,14) $p < 0,0001$	0,36 (0,23; 0,49) NNT = 3 (3; 5) $p < 0,0001$
	A/H3N2	80	74 (92,5%)*	<b>61,3 (49,7; 71,9)</b>	83	81 (97,6%)*	28,9 (19,5; 39,9)	2,12 (1,45; 3,10) $p = 0,0001$	0,32 (0,18; 0,47) NNT = 4 (3; 6) $p < 0,0001$
	B Victoria	80	78 (97,5%)*	<b>78,8 (68,2; 87,1)</b>	83	80 (96,4%)*	<b>37,3 (27,0; 48,7)</b>	2,11 (1,56; 2,85) $p < 0,0001$	0,41 (0,28; 0,55) NNT = 3 (2; 4) $p < 0,0001$
	B Yamagata	80	77 (96,3%)*	<b>50,0 (38,6; 61,4)</b>	83	80 (96,4%)*	24,1 (15,4; 34,7)	2,08 (1,34; 3,22) $p = 0,0012$	0,26 (0,12; 0,40) NNT = 4 (3; 9) $p = 0,0004$

## Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Szczep	QIV-HD		QIV-SD		QIV-HD vs QIV-SD			
		N	Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ wyjściowo: n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	N	Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ wyjściowo: n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Sanchez 2020	A/H1N1	55 <sup>1</sup>	41* (74,5%)	<b>74,5 (61,0; 85,3)</b>	54	45* (83,3%)	<b>55,6 (41,4; 69,1)</b>	<b>1,34 (1,01; 1,78)</b> p = 0,0426	<b>0,19 (0,01; 0,37)</b> NNT = 6 (3; 70) p = 0,0340
		55 <sup>2</sup>	48* (87,3%)	<b>67,3 (53,3; 79,3)</b>				1,21 (0,90; 1,64) p = 0,2134	0,12 (-0,06; 0,30) p = 0,2058
		110 <sup>3</sup>	89 (80,9%)*	70,9*				1,28 (0,98; 1,67) p = 0,0732	0,15 (0,00; 0,31) p = 0,0559
	A/H1N1-like	55 <sup>1</sup>	53* (96,4%)	<b>74,5 (61,0; 85,3)</b>	53	54* (100,0%)* <sup>4</sup>	<b>56,6 (42,3; 70,2)</b>	1,32 (0,99; 1,75) p = 0,0555	<b>0,18 (0,00; 0,36)</b> p = 0,0460
		55 <sup>2</sup>	55* (100%)	<b>69,1 (55,2; 80,9)</b>				1,22 (0,91; 1,64) p = 0,1848	0,12 (-0,06; 0,31) p = 0,1760
		110 <sup>3</sup>	108 (98,2%)*	71,8*				1,27 (0,98; 1,65) p = 0,0763	0,15 (-0,01; 0,31) p = 0,0587
	A/H3N2	55 <sup>1</sup>	47* (85,5%)	<b>85,5 (73,3; 93,5)</b>	54	49* (90,7%)	42,6 (29,2; 56,8)	<b>2,01 (1,44; 2,79)</b> p < 0,0001	<b>0,43 (0,27; 0,59)</b> NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
		55 <sup>2</sup>	50* (90,9%)	<b>63,6 (49,6; 76,2)</b>				<b>1,49 (1,03; 2,16)</b> p = 0,0327	<b>0,21 (0,03; 0,39)</b> NNT = 5 (3; 37) p = 0,0244
		110 <sup>3</sup>	97 (88,2%)*	74,5*				<b>1,75 (1,26; 2,43)</b> p = 0,0008	<b>0,32 (0,16; 0,47)</b> NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
	A/H3N2-like	55 <sup>1</sup>	49* (89,1%)	<b>74,5 (61,0; 85,3)</b>	53	49* (90,7%)	43,4 (29,8; 57,7)	<b>1,72 (1,22; 2,42)</b> p = 0,0021	<b>0,31 (0,14; 0,49)</b> NNT = 4 (3; 8) p = 0,0005

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Szczep	QIV-HD		QIV-SD		QIV-HD vs QIV-SD			
		N	Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ wyjściowo: n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	N	Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ wyjściowo: n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
B Yamagata		55 <sup>2</sup>	51* (92,7%)	<b>58,2 (44,1; 71,3)</b>			1,34 (0,92; 1,96) p = 0,1309	0,15 (-0,04; 0,33) p = 0,1203	
		110 <sup>3</sup>	100 (90,9%)*	66,4*			<b>1,53 (1,09; 2,14)</b> p = 0,0130	<b>0,23 (0,07; 0,39)</b> NNT = 5 (3; 15) p = 0,0049	
		55 <sup>1</sup>	54* (98,2%)	<b>58,2 (44,1; 71,3)</b>			<b>1,57 (1,04; 2,38)</b> p = 0,0324	<b>0,21 (0,03; 0,39)</b> NNT = 5 (3; 36) p = 0,0237	
		55 <sup>2</sup>	53* (96,4%)	<b>47,3 (33,7; 61,2)</b>	54	53* (98,1%)	37,0 (24,3; 51,3)	1,28 (0,82; 1,99) p = 0,2835	0,10 (-0,08; 0,29) p = 0,2766
		110 <sup>3</sup>	107 (97,3%)*	52,7*			1,42 (0,96; 2,10) p = 0,0760	0,16 (0,00; 0,32) p = 0,0532	
		55 <sup>1</sup>	49* (89,1%)	<b>65,5 (51,4; 77,8)</b>			<b>1,96 (1,29; 3,00)</b> p = 0,0018	<b>0,32 (0,14; 0,50)</b> NNT = 4 (3; 7) p = 0,0004	
B Victoria		55 <sup>2</sup>	52* (94,5%)	<b>63,6 (49,6; 76,2)</b>	54	54* (100%)	33,3 (21,1; 47,5)	<b>1,91 (1,25; 2,93)</b> p = 0,0030	<b>0,30 (0,12; 0,48)</b> NNT = 4 (3; 9) p = 0,0009
		110 <sup>3</sup>	101 (91,8%)*	64,5*			<b>1,94 (1,30; 2,89)</b> p = 0,0013	<b>0,31 (0,16; 0,47)</b> NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	
B Victoria-like		55 <sup>1</sup>	44* (80,0%)	<b>67,3 (53,3; 79,3)</b>	54	49* (90,7%)	33,3 (21,1; 47,5)	<b>2,02 (1,33; 3,07)</b> p = 0,0010	<b>0,34 (0,16; 0,52)</b> NNT = 3 (2; 7) p = 0,0002

## Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Szczep	QIV-HD		QIV-SD		QIV-HD vs QIV-SD			
		N	Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ wyjściowo: n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	N	Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ wyjściowo: n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		55 <sup>2</sup>	50* (90,9%)	<b>60,0 (45,9; 73,0)</b>			<b>1,80 (1,17; 2,78)</b> p = 0,0080	<b>0,27 (0,09; 0,45)</b> NNT = 4 (3; 12) p = 0,0038	
		110 <sup>3</sup>	94 (85,5%)*	63,6*			<b>1,91 (1,28; 2,86)</b> p = 0,0017	<b>0,30 (0,15; 0,46)</b> NNT = 4 (3; 7) p = 0,0001	
Sanchez 2023 – populacja ogólna	A/H1N1	1045	594 (56,8%)*	<b>77,6 (75,0; 80,1)</b>	1045	588 (56,3%)*	<b>47,9 (44,9; 51,0)</b>	<b>1,62 (1,51; 1,74)</b> p < 0,0001	<b>0,30 (0,26; 0,34)</b> NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001
	A/H3N2-HD	1047	924 (88,3%)*	<b>76,4 (73,7; 79,0)</b>	1045	916 (87,7%)*	<b>48,2 (45,2; 51,3)</b>	<b>1,58 (1,48; 1,70)</b> p < 0,0001	<b>0,28 (0,24; 0,32)</b> NNT = 4 (4; 5) p < 0,0001
	A/H3N2-SD	1047	883 (84,3%)*	<b>75,4 (72,6; 77,9)</b>	1045	886 (84,8%)*	<b>47,3 (44,2; 50,4)</b>	<b>1,59 (1,48; 1,71)</b> p < 0,0001	<b>0,28 (0,24; 0,32)</b> NNT = 4 (4; 5) p < 0,0001
	B Victoria-HD	1046	837 (80,0%)*	<b>82,1 (79,7; 84,4)</b>	1045	826 (79,0%)*	<b>47,4 (44,3; 50,4)</b>	<b>1,73 (1,62; 1,86)</b> p < 0,0001	<b>0,35 (0,31; 0,39)</b> NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
	B Victoria-SD	1046	815 (77,9%)*	<b>79,2 (76,6; 81,6)</b>	1045	815 (78,0%)*	<b>47,8 (44,7; 50,8)</b>	<b>1,65 (1,54; 1,78)</b> p < 0,0001	<b>0,31 (0,27; 0,35)</b> NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001
	B Yamagata	1045	939 (89,9%)*	<b>74,4 (71,7; 77,1)</b>	1045	919 (87,9%)*	<b>39,0 (36,1; 42,1)</b>	<b>1,90 (1,75; 2,07)</b> p < 0,0001	<b>0,35 (0,31; 0,39)</b> NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
Sanchez 2023 – pacjenci w wieku 60-64 lat	A/H1N1	246	bd.	<b>82,1 (76,7; 86,7)</b>	240	bd.	<b>57,9 (51,4; 64,2)</b>	<b>1,42 (1,25; 1,60)</b> p < 0,0001	<b>0,24 (0,16; 0,32)</b> NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001

## Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Szczep	QIV-HD		QIV-SD		QIV-HD vs QIV-SD			
		N	Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ wyjściowo: n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	N	Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ wyjściowo: n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Sanchez 2023 – pacjenci w wieku $\geq 65$ lat	A/H3N2-SD	246	bd.	76,4 (70,6; 81,6)	241	bd.	45,2 (38,8; 51,7)	1,69 (1,45; 1,97) p < 0,0001	0,31 (0,23; 0,39) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
	B Victoria-SD	246	bd.	75,6 (69,7; 80,8)	241	bd.	42,3 (36,0; 48,8)	1,79 (1,52; 2,10) p < 0,0001	0,33 (0,25; 0,42) NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001
	B Yamagata	246	bd.	71,5 (65,5; 77,1)	240	bd.	37,9 (31,8; 44,4)	1,89 (1,58; 2,26) p < 0,0001	0,34 (0,25; 0,42) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
	A/H1N1	799	bd.	76,2 (73,1; 79,1)	805	bd.	45,0 (41,5; 48,5)	1,69 (1,56; 1,85) p < 0,0001	0,31 (0,27; 0,36) NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001
Sanchez 2023 – pacjenci w wieku $\geq 65$ lat	A/H3N2-SD	801	bd.	75,0 (71,9; 78,0)	804	bd.	47,9 (44,4; 51,4)	1,57 (1,44; 1,70) p < 0,0001	0,27 (0,23; 0,32) NNT = 4 (4; 5) p < 0,0001
	B Victoria-SD	800	bd.	80,3 (77,3; 83,0)	804	bd.	49,4 (45,9; 52,9)	1,63 (1,50; 1,76) p < 0,0001	0,31 (0,26; 0,35) NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001
	B Yamagata	799	bd.	75,3 (72,2; 78,3)	805	bd.	39,4 (36,0; 42,9)	1,91 (1,74; 2,10) p < 0,0001	0,36 (0,31; 0,40) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001

- 1 liczebność grupy uczestników, którzy otrzymali QIV-HD domięśniowo;
- 2 liczebność grupy uczestników, którzy otrzymali QIV-HD podskórnie
- 3 liczebność połączonych grup uczestników, którzy otrzymali QIV-HD domięśniowo oraz podskórnie;
- 4 brak danych dla jednego uczestnika.

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Zgodnie z zaleceniami EMA u osób powyżej 60 roku życia o istotnej odpowiedzi immunologicznej wobec analizowanego szczepu wirusa grypy świadczy odsetek serokonwersji wynoszący ponad 30%, z kolei wg FDA kryterium istotnej odpowiedzi immunologicznej u osób w wieku  $\geq 65$  lat stanowi dolna granica 95% przedziału ufności dla odsetka serokonwersji wynosząca co najmniej 30%. Odsetki uczestników w populacjach ogólnych badań, u których odnotowano serokonwersję w grupie QIV-HD wynosiła od 50% (badanie *Chen 2022*, ocena względem antygeny B Yamagata) do 88% (badanie *Pepin 2021*, ocena względem antygeny A/H3N2). Oba wymienione wyżej kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej zostały spełnione we wszystkich przeprowadzonych analizach dla QIV-HD. Odsetki serokonwersji zaobserwowane w grupach kontrolnych badań wynosiły od 24% do 74% - w części przypadków nie spełniono zatem kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA, podobnie w większej liczbie – kryteriów wg FDA.

W analizach przeprowadzonych w populacjach ogólnych badań *Pepin 2021*, *Sanchez 2023* oraz *Chen 2022* odsetki uczestników, u których odnotowano serokonwersję były od 1,2 do 2,1 razy większe po podaniu szczepionki QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, wszystkie zaobserwowane różnice były istotne statystycznie. W badaniu *Sanchez 2020* odsetki serokonwersji w grupie QIV-HD wynosiły od 58% do 86% po szczepieniu domięśniowym oraz od 47% do 69% po podskórnym podaniu szczepionki. Obie drogi podania szczepionki wywoływały istotną odpowiedź immunologiczną, zgodnie z kryteriami EMA oraz FDA. W połączonych danych dla szczepionki HD bez względu na drogę podania odsetki serokonwersji wynosiły od 53% do 75%. Natomiast w grupie kontrolnej odsetki serokonwersji wynosiły od 33% do 57% i wymienione kryteria EMA i FDA spełniono jedynie w części przypadków. Ogółem w badaniu tym w zależności od szczepu i analizy odnotowano od 1,2 do 2,0 razy większe prawdopodobieństwo serokonwersji po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD i większości przypadków różnice przekroczyły próg istotności statystycznej – należy przy tym pamiętać, że było to stosunkowo małe badanie (4,4% populacji ocenianej w opisywanych badaniach RCT) o niższej mocy statystycznej.

W analizach przeprowadzonych w podgrupach wiekowych wyróżnionych w badaniu *Pepin 2021* odsetki serokonwersji w grupie QIV-HD wynosiły od 66% do 89% u uczestników w wieku 60-64 lat oraz od 55% do 87% u uczestników w wieku  $\geq 65$  lat. Zarówno u młodszych, jak i u starszych uczestników zaobserwowano istotne statystycznie, od 1,2 do 1,6 razy większe prawdopodobieństwo serokonwersji dla wszystkich ocenianych antygenów wirusa grypy po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do szczepionki standardowej. Ogółem, w obu wyróżnionych podgrupach odnotowano spójne wyniki, wskazujące na istotną odpowiedź immunologiczną po szczepieniu oraz na wyższą immunogenność ocenianej



interwencji (QIV-HD) w porównaniu do QIV-SD. W badaniu *Sanchez 2023* odsetki serokonwersji w grupie interwencji wynosiły od 72% do 82% u uczestników w wieku 60-64 lat oraz od 75% do 80% u uczestników w wieku  $\geq 65$  lat, spełniając kryterium istotnej odpowiedzi immunologicznej zarówno u młodszych (60-64 lat), jak i starszych ( $\geq 65$  lat) uczestników. Odsetki serokonwersji wobec analizowanych szczepów wynosiły od 38% do 58% w grupie kontrolnej, świadcząc o istotnej odpowiedzi immunologicznej występującej również po szczepieniu QIV-SD. W podgrupach osób w wieku 60-64 lat oraz  $\geq 65$  lat odnotowano spójne istotne statystycznie, od 1,4 do 1,9 razy większe prawdopodobieństwo serokonwersji po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD.

### 5.4.3 Odsetek seroprotekcji (SPR)

Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję definiowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał  $\geq 1:40$  należał do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu *Sanchez 2020*. Odsetki uczestników z mianem przeciwciał zapewniającym ochronę przed zachorowaniem na grypę (wynoszącym  $\geq 1:40$ ) oceniano także w badaniach *Pepin 2021*, *Chen 2022* oraz *Sanchez 2023*. Dla badania *Sanchez 2020* przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych przez autorów porównujących szczepienie QIV-HD podane domięśniowo z QIV-SD oraz QIV-HD podane podskórnie z QIV-SD, a także wyniki analizy własnej porównującej szczepienie QIV-HD bez względu na drogę szczepienia (obliczone na podstawie danych dostępnych dla grup QIV-HD *IM* oraz QIV-HD *SC*) ze szczepionką w standardowej dawce. Ponadto w badaniach *Sanchez 2020 i 2023* w obu szczepionkach uwzględnione antygeny zostały wybrane z listy zalecanej przez WHO dla półkuli północnej dla danego sezonu grypowego, ale skład antygenowy porównywanych standardowych szczepionek produkowanych lokalnie szczepionek nie był identyczny jak w QIV-HD – ocenę immunogenności wykonano więc oznaczając przeciwciała anty-HA dla wszystkich możliwych antygenów, w tym uwzględnionych w szczepionkach standardowych (oznaczanych jako „-like” lub „-SD”). W przypadku odsetków seroprotekcji na zielono zaznaczono spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA, a wytłuszczono wyniki spełniające kryteria wg FDA. Wyniki oraz obliczenia istotne w analizie ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (SPR): badania wykorzystane w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023): QIV-HD vs QIV-SD.

Badanie	Szczep	QIV-HD				QIV-SD				QIV-HD vs QIV-SD	
		N	SPR (95% CI) [%]		N	SPR (95% CI) [%]		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*		
			Wyjściowo	Po szczepieniu		Wyjściowo	Po szczepieniu				
Pepin 2021 – populacja ogólna (CT 2023)	A/H1N1	769	59,4*	<b>96,6 (95,1; 97,8)</b>	758	59,4*	<b>88,4 (85,9; 90,6)</b>	1,09 (1,06; 1,13) p < 0,0001	0,08 (0,06; 0,11) NNT = 13 (10; 18) p < 0,0001		
	A/H3N2	768	20,7* [N=767]	<b>93,8 (91,8; 95,4)</b>	758	19,0* [N=757]	<b>86,4 (83,8; 88,8)</b>	1,08 (1,05; 1,12) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,10) NNT = 14 (10; 23) p < 0,0001		
	B Victoria	769	66,0* [N=767]	<b>99,5 (98,7; 99,9)</b>	758	73,3* [N=757]	<b>99,2 (98,3; 99,7)</b>	1,00 (0,99; 1,01) p = 0,5116	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5115		
	B Yamagata	769	73,2* [N=765]	<b>99,5 (98,7; 99,9)</b>	758	74,8* [N=755]	<b>98,3 (97,1; 99,1)</b>	1,01 (1,00; 1,02) p = 0,0269	0,01 (0,00; 0,02) NNT = 84 (45; 715) p = 0,0264		
Pepin 2021 – pacjenci w wieku 60-64 lata	A/H1N1	377	60,9 (55,8; 65,9)	<b>98,1 (96,2; 99,3)</b>	377	62,1 (57,0; 67,0)	<b>92,3 (89,1; 94,8)</b>	1,06 (1,03; 1,10) p = 0,0002	0,06 (0,03; 0,09) NNT = 18 (12; 36) p = 0,0001		
	A/H3N2	376	15,7 (12,2; 19,8)	<b>94,9 (92,2; 96,9)</b>	377	17,5 (13,8; 21,7)	<b>89,1 (85,5; 92,1)</b>	1,07 (1,02; 1,11) p = 0,0033	0,06 (0,02; 0,10) NNT = 18 (11; 51) p = 0,0030		
	B Victoria	377	62,1 (57,0; 67,0)	<b>100 (99,0; 100)</b>	377	70,0 (65,1; 74,6)	<b>99,5 (98,1; 99,9)</b>	1,01 (1,00; 1,01) p = 0,2477	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2456		
	B Yamagata	377	69,0 (64,0; 73,6)	<b>99,7 (98,5; 100)</b>	375	72,5 (67,7; 77,0)	<b>99,5 (98,1; 99,9)</b>	1,00 (0,99; 1,00) p = 0,4808	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4782		
Pepin 2021 – pacjenci w wieku ≥ 65 lat	A/H1N1	392	58,2 (53,1; 63,1)	<b>95,2 (92,5; 97,1)</b>	381	56,7 (51,6; 61,7)	<b>84,5 (80,5; 88,0)</b>	1,13 (1,07; 1,18) p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,15) NNT = 10 (7; 16) p < 0,0001		

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Szczep	QIV-HD		QIV-SD		QIV-HD vs QIV-SD			
		N	SPR (95% CI) [%]		N	SPR (95% CI) [%]		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			Wyjściowo	Po szczepie- niu		Wyjściowo	Po szczepie- niu		
	A/H3N2	392	25,6 (21,3; 30,2) [N=391]	<b>92,6 (89,5; 95,0)</b>	381	20,5 (16,6; 24,9) [N=380]	<b>83,7 (79,6; 87,3)</b>	<b>1,11 (1,05; 1,17)</b> p = 0,0002	<b>0,09 (0,04; 0,13)</b> NNT = 12 (8; 23) p = 0,0001
	B Victoria	392	69,7 (64,9; 74,3) [N=390]	<b>99,0 (97,4; 99,7)</b>	381	76,6 (72,0; 80,7) [N=380]	<b>99,0 (97,3; 99,7)</b>	1,00 (0,99; 1,01) p = 0,9677	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9677
	B Yamagata	392	77,3 (72,8; 81,4) [N=388]	<b>99,2 (97,8; 99,8)</b>	381	77,1 (72,5; 81,2) [N=380]	<b>97,1 (94,9; 98,6)</b>	<b>1,02 (1,00; 1,04)</b> p = 0,0288	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> NNT = 48 (25; 431) p = 0,0278
Chen 2022	A/H1N1	80	27 (33,8%) <sup>1</sup>	78 (97,5%) <sup>1</sup>	83	30 (36,1%) <sup>1</sup>	66 (79,5%) <sup>1</sup>	<b>1,23 (1,09; 1,38)</b> p = 0,0005	<b>0,18 (0,09; 0,27)</b> NNT = 6 (4; 12) p = 0,0002
	A/H3N2	80	61 (76,3%) <sup>1</sup>	80 (100%) <sup>1</sup>	83	70 (84,3%) <sup>1</sup>	80 (96,4%) <sup>1</sup>	1,04 (0,99; 1,09) p = 0,1357	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1236
	B Victoria	80	65 (81,3%) <sup>1</sup>	79 (98,8%) <sup>1</sup>	83	71 (85,5%) <sup>1</sup>	82 (98,8%) <sup>1</sup>	1,00 (0,97; 1,03) p = 0,9791	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9791
	B Yamagata	80	68 (85,0%) <sup>1</sup>	80 (100%) <sup>1</sup>	83	72 (86,7%) <sup>1</sup>	83 (100%) <sup>1</sup>	1,00 (0,98; 1,02) p = 0,9855	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Sanchez 2020 (CT 2023a)	A/H1N1	55 <sup>2</sup>	60,0 (45,9; 73,0)	<b>98,2 (90,3; 100,0)</b>	54	53,7 (39,6; 67,4)	<b>92,6 (82,1; 97,9)</b>	1,06 (0,98; 1,15) p = 0,1693	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1616
		55 <sup>3</sup>	65,5 (51,4; 77,8)	<b>100 (93,5; 100,0)</b>				1,08 (0,99; 1,17) p = 0,0703	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0578
		110 <sup>4</sup>	62,8*	99,1*				1,07 (0,99; 1,16) p = 0,0864	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,0772

Badanie	Szczep	QIV-HD		QIV-SD		QIV-HD vs QIV-SD			
		N	SPR (95% CI) [%]		N	SPR (95% CI) [%]		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			Wyjściowo	Po szczepieniu		Wyjściowo	Po szczepieniu		
A/H1N1-like	55 <sup>2</sup>	58,2 (44,1; 71,3)	<b>98,2 (90,3; 100,0)</b>	54	54,7 (40,4; 68,4) <sup>5</sup>	<b>98,1 (90,1; 100,0)</b>	1,00 (0,95; 1,05) p = 0,9896	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9896	
	55 <sup>3</sup>	60,0 (45,9; 73,0)	<b>100 (93,5; 100,0)</b>				1,02 (0,97; 1,07) p = 0,4706	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4643	
	110 <sup>4</sup>	59,1*	99,1*				1,01 (0,97; 1,05) p = 0,6459	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6449	
A/H3N2	55 <sup>2</sup>	63,6 (49,6; 76,2)	<b>100 (93,5; 100,0)</b>	54	68,5 (54,4; 80,5)	<b>96,3 (87,3; 99,5)</b>	1,04 (0,98; 1,11) p = 0,2412	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2287	
	55 <sup>3</sup>	83,6 (71,2; 92,2)	<b>100 (93,5; 100,0)</b>				1,04 (0,98; 1,11) p = 0,2412	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2287	
	110 <sup>4</sup>	73,6*	<b>100,0*</b>				1,04 (0,98; 1,11) p = 0,1630	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1984	
A/H3N2-like	55 <sup>2</sup>	65,5 (51,4; 77,8)	<b>100 (93,5; 100,0)</b>	53	70,4 (56,4; 82,0)	<b>96,2 (87,0; 99,5)</b>	1,04 (0,97; 1,11) p = 0,2378	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2270	
	55 <sup>3</sup>	81,8 (69,1; 90,9)	<b>100 (93,5; 100,0)</b>				1,04 (0,97; 1,11) p = 0,2378	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2270	
	110 <sup>4</sup>	73,7*	<b>100,0*</b>				1,04 (0,98; 1,11) p = 0,1618	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1977	
B Yamagata	55 <sup>2</sup>	76,4 (63,0; 86,8)	<b>98,2 (90,3; 100,0)</b>	54	81,5 (68,6; 90,7)	<b>98,1 (90,1; 100,0)</b>	1,00 (0,95; 1,05) p = 0,9896	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9896	
	55 <sup>3</sup>	87,3 (75,5; 94,7)	<b>100 (93,5; 100,0)</b>				1,02 (0,97; 1,07) p = 0,4706	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4643	
	110 <sup>4</sup>	81,9*	99,1*				1,01 (0,97; 1,05) p = 0,6459	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6449	

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Szczep	QIV-HD		QIV-SD		QIV-HD vs QIV-SD			
		N	SPR (95% CI) [%]		N	SPR (95% CI) [%]		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			Wyjściowo	Po szczepieniu		Wyjściowo	Po szczepieniu		
Sanchez 2023 (CT 2023b)	B Victoria	55 <sup>2</sup>	67,3 (53,3; 79,3)	<b>98,2 (90,3; 100,0)</b>	54	79,6 (66,5; 89,4)	<b>98,1 (90,1; 100,0)</b>	1,00 (0,95; 1,05) p = 0,9896	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9896
		55 <sup>3</sup>	78,2 (65,0; 88,2)	<b>100 (93,5; 100,0)</b>				1,02 (0,97; 1,07) p = 0,4706	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4643
		110 <sup>4</sup>	72,8*	<b>99,1*</b>				1,01 (0,97; 1,05) p = 0,6459	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6449
	B Victoria-like	55 <sup>2</sup>	49,1 (35,4; 62,9)	<b>98,2 (90,3; 100,0)</b>	54	57,4 (43,2; 70,8)	<b>94,4 (84,6; 98,8)</b>	1,06 (0,98; 1,14) p = 0,1286	0,06 (-0,01; 0,12) p = 0,1148
		55 <sup>3</sup>	52,7 (38,8; 66,3)	<b>100 (93,5; 100,0)</b>				1,06 (0,98; 1,14) p = 0,1286	0,06 (-0,01; 0,12) p = 0,1148
		110 <sup>4</sup>	50,9*	<b>99,1*</b>				1,05 (0,98; 1,12) p = 0,1608	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1523
	A/H1N1	1048	16,1 (13,9; 18,4) [N=1045]	<b>85,1 (82,8; 87,2)</b>	1047	18,2 (15,9; 20,7) [N=1045]	<b>67,6 (64,7; 70,5)</b>	<b>1,26 (1,20; 1,32)</b> p < 0,0001	<b>0,17 (0,14; 0,21)</b> NNT = 6 (5; 8) p < 0,0001
	A/H3N2-HD	1048	52,3 (49,3; 55,4) [N=1047]	<b>98,9 (98,0; 99,4)</b>	1047	51,7 (48,6; 54,7) [N=1045]	<b>93,4 (91,7; 94,8)</b>	<b>1,06 (1,04; 1,08)</b> p < 0,0001	<b>0,05 (0,04; 0,07)</b> NNT = 19 (15; 27) p < 0,0001
	A/H3N2-SD	1048	43,9 (40,9; 47,0) [N=1047]	<b>96,8 (95,5; 97,7)</b>	1046	43,7 (40,7; 46,8)	<b>88,4 (86,3; 90,3)</b>	<b>1,09 (1,07; 1,12)</b> p < 0,0001	<b>0,08 (0,06; 0,11)</b> NNT = 13 (10; 17) p < 0,0001
	B Victoria-HD	1048	29,7 (27,0; 32,6) [N=1046]	<b>97,9 (96,8; 98,7)</b>	1047	27,8 (25,1; 30,7)	<b>81,4 (78,9; 83,7)</b>	<b>1,20 (1,17; 1,24)</b> p < 0,0001	<b>0,17 (0,14; 0,19)</b> NNT = 7 (6; 8) p < 0,0001

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	Szczep	QIV-HD		QIV-SD		QIV-HD vs QIV-SD			
		N	SPR (95% CI) [%]		N	SPR (95% CI) [%]		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			Wyjściowo	Po szczepie- niu		Wyjściowo	Po szczepie- niu		
	B Victoria-SD	1048	25,1 (22,5; 27,9) [N=1046]	<b>96,8 (95,5; 97,7)</b>	1047	24,1 (21,5; 26,8)	<b>79,8 (77,2; 82,1)</b>	1,21 (1,17; 1,25) p < 0,0001	0,17 (0,14; 0,20) NNT = 6 (6; 8) p < 0,0001
	B Yamagata	1048	60,6 (57,5; 63,6) [N=1045]	<b>98,9 (98,0; 99,4)</b>	1047	56,9 (53,9; 60,0)	<b>92,3 (90,5; 93,8)</b>	1,07 (1,05; 1,09) p < 0,0001	0,07 (0,05; 0,08) NNT = 16 (13; 21) p < 0,0001

1 dane przedstawiono jako n (%);

2 podgrupa uczestników, które otrzymały QIV-HD domięśniowo;

3 podgrupa uczestników, którzy otrzymali QIV-HD podskórnie;

4 liczebność połączonych grup uczestników, którzy otrzymali QIV-HD domięśniowo oraz podskórnie obliczona na podstawie dostępnych danych;

5 brak danych dla jednego uczestnika..

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Na istotną odpowiedź immunologiczną wskazuje odsetek osób uzyskujących seroprotekcję po szczepieniu wynoszący  $\geq 60\%$  (kryterium EMA dla osób w wieku  $> 60$  lat) lub dolna granica 95% przedziału ufności dla odsetka seroprotekcji wynosząca  $\geq 60\%$  (kryterium FDA dla osób w wieku  $> 65$  lat). W analizowanych badaniach odsetki uczestników w populacjach ogólnych, u których odnotowano ochronne miano przeciwciał po szczepieniu wynosiły od 85% do 100%, w większości przypadków przekraczały 95%. Wysokie odsetki osób uzyskujących seroprotekcję zaobserwowane zarówno po szczepieniu QIV-HD, jak i QIV-SD spełniały oba wymienione kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej dla wszystkich przeprowadzonych analiz.

W ocenie istotności statystycznej wyników warto zwrócić uwagę, że w części przypadków już wyjściowo obserwowano wysokie odsetki uczestników z mianem przeciwciał  $\geq 1:40$ , osiągające 60-80%, w takim przypadku wykazanie różnic w seroprotekcji pomiędzy szczepionkami po wykonaniu szczepienia było utrudnione, natomiast w przypadkach, gdy te wyjściowe odsetki były niższe, przeprowadzone analizy spójnie wskazywały na znamienne wyższą skuteczność szczepionki QIV-HD.

W badaniach *Sanchez 2023* oraz *Pepin 2021* zaobserwowano od 1,0 do prawie 1,3 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia seroprotekcji po szczepieniu w grupie QIV-HD w porównaniu do QIV-SD. Dla prawie wszystkich analiz odnotowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (z wyjątkiem oceny względem szczepu B Victoria w badaniu *Pepin 2021*). W badaniach *Chen 2022* oraz *Sanchez 2020* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku osób z ochronnym mianem przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupą interwencji i grupą kontrolną, jednak w obu analizowanych grupach odsetki osób uzyskujących seroprotekcję były bardzo wysokie, najczęściej przekraczające 90%.

W wyróżnionych podgrupach wiekowych badania *Pepin 2021* odsetki osób uzyskujących seroprotekcję były wysokie, w grupie QIV-HD wynosiły od prawie 93% do 99% u osób w wieku  $\geq 65$  lat oraz od 95% do 100% u uczestników w wieku 60-64 lat. W grupach kontrolnych odsetki osób z ochronnym mianem przeciwciał po szczepieniu również były wysokie i wynosiły od 89% do 99% w grupie wiekowej 60-64 lat oraz od 85% do 99% w grupie wiekowej  $\geq 65$  lat. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazywały na podobne lub wyższe prawdopodobieństwa osiągnięcia ochronnego miana przeciwciał po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD w obu podgrupach wiekowych (ryzyko względne wynosiło od 1,00 do 1,07 u osób w wieku 60-64 lat i od 1,00 do 1,13 u osób w wieku  $\geq 65$  lat). We wszystkich analizach przeprowadzonych w podgrupach wiekowych spełniono oba wymienione wyżej kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA i FDA, wskazując na efektywność szczepienia w zakresie indukowania

ochronnego miana przeciwciał zarówno u młodszych jak i starszych osób, potwierdzając wyniki odnotowane w populacji ogólnej.

W badaniu *Sanchez 2020* obserwowano bardzo wysokie odsetki uczestników osiągających seroprotekcję zarówno po szczepieniu QIV-HD domięśniowo (wynoszące od 98,2% do 100%), jak i podskórnie (we wszystkich analizach odnotowano ochronne miano przeciwciał u 100% osób), co wskazywało na efektywność ocenianej interwencji w zakresie indukowania ochronnego miana przeciwciał niezależnie od drogi podania i odpowiadało za brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą interwencji i grupą kontrolną. Wyniki analizy porównującej szczepienie QIV-HD bez względu na drogę podania z QIV-SD dodatkowo potwierdzały zależności zaobserwowane w analizach przeprowadzonych przez autorów badania: nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami QIV-HD vs QIV-SD w zakresie ocenianego punktu końcowego, natomiast odsetki serokonwersji w obu grupach były bardzo wysokie: wynosiły ponad 99% w grupie interwencji oraz ponad 93% w grupie kontrolnej.



## 5.5 Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano częstość występowania dwóch grup zdarzeń: reakcji spodziewanych (*solicited*) oraz niespodziewanych (*unsolicited*) zdarzeń niepożądanych, raportowanych spontanicznie w okresie obserwacji. We wszystkich analizowanych badaniach do spodziewanych (*solicited*) reakcji zaliczano reakcje miejscowe (ból, obrzęk, rumień, stwardnienie, zasinienie w miejscu iniekcji) oraz ogólnoustrojowe (gorączka, ból głowy, ból mięśni, zmęczenie, dreszcze). Okres obserwacji pod kątem występowania spodziewanych reakcji wynosił 7 dni. W większości ocenianych badań niespodziewane zdarzenia niepożądane raportowano przez 28 dni po szczepieniu. W badaniu *Pepin 2021* okres obserwacji pod kątem występowania ciężkich (*serious*) AEs oraz AEs specjalnego zainteresowania (AESI) wydłużono do 180 dni. Podobnie w badaniu *Sanchez 2020* dane o występowaniu SAEs zbierano przez okres 6 miesięcy. W analizowanych badaniach jako AESI klasyfikowano nowe rozpoznanie następujących schorzeń: zespół Guillain-Barré, zapalenie mózgu i/lub rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego), porażenie Bella, zapalenie nerwu wzrokowego oraz zapalenie splotu ramiennego. W badaniach *Sanchez 2023* oraz *Sanchez 2020* ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie. W badaniach *Pepin 2021* oraz *Chen 2022* podano informację, że bezpieczeństwo analizowano w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie oraz dla których były dostępne jakiegokolwiek dane dotyczące bezpieczeństwa.

W ramach oceny bezpieczeństwa szczepionki QIV-HD w porównaniu do QIV-SD przeprowadzono metaanalizy danych z badań *Pepin 2021*, *Chen 2022*, *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023*, dotyczących częstości występowania poszczególnych kategorii ocenianych zdarzeń. Dane przedstawione w wymienionych badaniach oraz wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ocena bezpieczeństwa w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda (*Pepin 2021*, *Chen 2022*, *Sanchez 2020*, *Sanchez 2023*): QIV-HD vs QIV-SD.

Badanie	QIV-HD, n/N (%)	QIV-SD, n/N (%)	QIV-HD vs QIV-SD		Wyniki metaanalizy, RR (95% CI)* model, p, I <sup>2</sup>
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
<b>Spodziewane (<i>solicited</i>) reakcje ogółem</b>					
<i>Chen 2022</i>	47/82 (57,3%)	34/83 (41,0%)	<b>1,40 (1,02; 1,92)</b> p = 0,0389	<b>0,16 (0,01; 0,31)</b> NNH = 7 (4; 77) p = 0,0332	<b>1,11 (1,03; 1,90), p=0,0071,</b> NNH = 18 (11; 65) <i>fixed</i> , p=0,1315, I <sup>2</sup> =56,0%
<i>Sanchez 2023</i>	620/1049 (59,1%)	571/1051 (54,3%)	<b>1,09 (1,01; 1,17)</b> p = 0,0275	<b>0,05 (0,01; 0,09)</b> NNH = 21 (12; 185) p = 0,0271	

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Badanie	QIV-HD, n/N (%)	QIV-SD, n/N (%)	QIV-HD vs QIV-SD		Wyniki metaanalizy, RR (95% CI)* model, p, I <sup>2</sup>
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
<b>Spodziewane (solicited) reakcje w miejscu iniekcji</b>					
Chen 2022	42/82 (52,5%)	31/83 (37,3%)	1,37 (0,97; 1,95) p = 0,0767	0,14 (-0,01; 0,29) p = 0,0702	<i>fixed</i> , p=0,1637, I <sup>2</sup> =48,4% 1,08 (0,99; 1,17), p=0,0681
Sanchez 2023	546/1049 (52,0%)	515/1051 (49,0%)	1,06 (0,98; 1,16) p = 0,1626	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1622	
<b>Ból w miejscu iniekcji</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	350/770 (45,5%)	159/759 (20,9%)	<b>2,17 (1,85; 2,54)</b> p < 0,0001	<b>0,25 (0,20; 0,29)</b> NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001	<i>random</i> p=0,0011, I <sup>2</sup> =78,1% <b>1,57 (1,23; 2,01)</b> p=0,0003, NNH=7 (5; 11)
Chen 2022	37/82 (45,1%)	30/83 (36,1%)	1,25 (0,86; 1,81) p = 0,2431	0,09 (-0,06; 0,24) p = 0,2385	
Sanchez 2020	18*/60 <sup>2</sup> (30,0%)	15*/55 (27,3%)	1,10 (0,62; 1,96) p = 0,7471	0,03 (-0,14; 0,19) p = 0,7463	
	27*/60 <sup>3</sup> (45,0%)		1,65 (0,99; 2,76) p = 0,0563	<b>0,18 (0,00; 0,35)</b> p = 0,0438	
Sanchez 2023	503/1049 (48,0%)	334/1051 (31,8%)	<b>1,51 (1,35; 1,68)</b> p < 0,0001	<b>0,16 (0,12; 0,20)</b> NNH = 7 (5; 9) p < 0,0001	
<b>Rumień w miejscu iniekcji</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	157/770 (20,4%)	85/759 (11,2%)	<b>1,82 (1,43; 2,32)</b> p < 0,0001	<b>0,09 (0,06; 0,13)</b> NNH = 11 (8; 18) p < 0,0001	<i>random</i> p<0,0001, I <sup>2</sup> =97,2% 0,95 (0,32; 2,77) p=0,9191
Chen 2022	8/82 (9,8%)	7/83 (8,4%)	1,16 (0,44; 3,04) p = 0,7679	0,01 (-0,07; 0,10) p = 0,7679	
Sanchez 2020	11*/60 <sup>2</sup> (18,3%)	11*/55 (20,0%)	0,92 (0,43; 1,94) p = 0,8204	-0,02 (-0,16; 0,13) p = 0,8206	
	19*/60 <sup>3</sup> (31,7%)		1,58 (0,83; 3,02) p = 0,1634	0,12 (-0,04; 0,27) p = 0,1484	
Sanchez 2023	86/1049 (8,2%)	328/1051 (31,2%)	<b>0,26 (0,21; 0,33)</b> p < 0,0001	<b>-0,23 (-0,26; -0,20)</b> NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001	
<b>Obrzęk w miejscu iniekcji</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	140/770 (18,2%)	62/759 (8,2%)	<b>2,23 (1,68; 2,95)</b> p < 0,0001	<b>0,10 (0,07; 0,13)</b> NNH = 10 (8; 16) p < 0,0001	<i>random</i> p<0,0001, I <sup>2</sup> =94,8% 1,15 (0,47; 2,83) p=0,7619
Chen 2022	8/82 (9,8%)	2/83 (2,4%)	4,05 (0,89; 18,05) p = 0,0712	<b>0,07 (0,00; 0,15)</b> NNH = 14 (7; 792) p = 0,0461	
Sanchez 2020	9*/60 <sup>2</sup> (15,0%)	13*/55 (23,6%)	0,63 (0,29; 1,37) p = 0,2453	-0,09 (-0,23; 0,06) p = 0,2402	
	17*/60 <sup>3</sup> (28,3%)		1,20 (0,64; 2,23) p = 0,5683	0,05 (-0,11; 0,21) p = 0,5651	

Badanie	QIV-HD, n/N (%)	QIV-SD, n/N (%)	QIV-HD vs QIV-SD		Wyniki metaanalizy, RR (95% CI)* model, p, I <sup>2</sup>
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
Sanchez 2023	82/1049 (7,8%)	185/1051 (17,6%)	<b>0,44 (0,35; 0,57)</b> p < 0,0001	<b>-0,10 (-0,13; -0,07)</b> NNT = 11 (8; 15) p < 0,0001	
<b>Stwardnienie w miejscu iniekcji</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	132/770 (17,1%)	64/759 (8,4%)	<b>2,03 (1,53; 2,69)</b> p < 0,0001	<b>0,09 (0,05; 0,12)</b> NNH = 12 (9; 19) p < 0,0001	
Chen 2022	8/82 (9,8%)	2/83 (2,4%)	4,05 (0,89; 18,50) p = 0,0712	<b>0,07 (0,00; 0,15)</b> NNH = 14 (7; 792) p = 0,0461	<i>random</i> p < 0,0001, I <sup>2</sup> = 91,6% 1,51 (0,57; 4,00) p = 0,4107
Sanchez 2020	2*/60 <sup>2</sup> (3,3%)	2*/55 (3,6%)	0,92 (0,13; 6,29) p = 0,9294	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,9295	
	7*/60 <sup>3</sup> (11,7%)		3,21 (0,70; 14,79) p = 0,1349	0,08 (-0,01; 0,18) p = 0,0980	
Sanchez 2023	52/1049 (5,0%)	107/1051 (10,2%)	<b>0,49 (0,35; 0,67)</b> p < 0,0001	<b>-0,05 (-0,07; -0,03)</b> NNT = 20 (14; 34) p < 0,0001	
<b>Zasinienie w miejscu iniekcji</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	12/770 (1,6%)	7/759 (0,9%)	1,69 (0,67; 4,27) p = 0,2672	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2605	
Chen 2022	0/82 (0,0%)	0/83 (0,0%)	-	-	<i>random</i> p = 0,0670, I <sup>2</sup> = 70,2% 0,90 (0,25; 3,25) p = 0,8715
Sanchez 2020	0/60 <sup>2</sup> (0,0%)	0/55 (0,0%)	-	-	
	0/60 <sup>3</sup> (0,0%)		-	-	
Sanchez 2023	5/1049 (0,5%)	11/1051 (1,0%)	0,46 (0,16; 1,31) p = 0,1434	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1328	
<b>Spodziewane (solicited) reakcje ogólnoustrojowe</b>					
Chen 2022	25/82 (30,5%)	12/83 (14,5%)	<b>2,11 (1,14; 3,91)</b> p = 0,0178	<b>0,16 (0,04; 0,29)</b> NNH = 7 (4; 29) p = 0,0120	<i>fixed</i> p = 0,2650, I <sup>2</sup> = 19,5% <b>1,50 (1,29; 1,75)</b> p < 0,001, NNH = 11 (8; 17)
Sanchez 2023	299/1049 (28,5%)	204/1051 (19,4%)	<b>1,47 (1,26; 1,72)</b> p < 0,0001	<b>0,09 (0,05; 0,13)</b> NNH = 11 (8; 19) p < 0,0001	
<b>Gorączka</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	18/770 (2,3%)	4/759 (0,5%)	<b>4,44 (1,51; 13,05)</b> p = 0,0068	<b>0,02 (0,01; 0,03)</b> NNH = 56 (34; 160) p = 0,0027	<i>random</i> p = 0,0271, I <sup>2</sup> = 67,3% 1,75 (0,39; 7,92) p = 0,4693
Chen 2022	1/82 (1,3%)	0/83 (0,0%)	3,04 (0,13; 73,46) p = 0,4945	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4695	
Sanchez 2020	0/60 <sup>2</sup> (0,0%)	0/55 (0,0%)	-	-	
	1/60 <sup>3</sup> (1,7%)		2,75 (0,11; 66,23) p = 0,5324	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4778	

Badanie	QIV-HD, n/N (%)	QIV-SD, n/N (%)	QIV-HD vs QIV-SD		Wyniki metaanalizy, RR (95% CI)* model, p, I <sup>2</sup>
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
Sanchez 2023	8/1049 (0,8%)	1/1051 (0,1%)	0,46 (0,16; 1,31) p = 0,1434	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1328	
<b>Ból głowy</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	184/770 (23,9%)	141/759 (18,6%)	<b>1,29 (1,06; 1,56)</b> p = <b>0,0114</b>	<b>0,05 (0,01; 0,09)</b> NNH = 19 (11; 82) p = <b>0,0108</b>	
Chen 2022	9/82 (11,0%)	4/83 (4,8%)	2,28 (0,73; 7,10) p = 0,1562	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1405	
Sanchez 2020	3*/60 <sup>2</sup> (5,0%)	1*/55 (1,8%)	2,75 (0,29; 25,66) p = 0,3747	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3409	<i>fixed</i> p=0,3829, I <sup>2</sup> =4,2% <b>1,38 (1,18;1,61)</b> p<0,0001, NNH=24 (17; 47)
	8*/60 <sup>3</sup> (13,3%)		7,33 (0,95; 56,76) p = 0,0564	<b>0,12 (0,02; 0,21)</b> NNH = 9 (5; 46) p = <b>0,0152</b>	
Sanchez 2023	105/1049 (10,0%)	75/1051 (7,1%)	<b>1,40 (1,06; 1,86)</b> p = <b>0,0194</b>	<b>0,03 (0,00; 0,05)</b> NNH = 35 (19; 208) p = <b>0,0185</b>	
<b>Zmęczenie</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	164/770 (21,3%)	89/759 (11,7%)	<b>1,82 (1,43; 2,30)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>0,10 (0,06; 0,13)</b> NNH = 11 (8; 17) p < <b>0,0001</b>	
Chen 2022	9/82 (11,0%)	7/83 (8,4%)	1,30 (0,51; 3,33) p = 0,5826	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5811	
Sanchez 2020	1*/60 <sup>2</sup> (1,7%)	3*/55 (5,5%)	0,31 (0,03; 2,85) p = 0,2981	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2763	<i>fixed</i> p=0,5491, I <sup>2</sup> =0,0% <b>1,72 (1,44;2,07)</b> p<0,0001, NNH=18 (13; 26)
	4/60 <sup>3</sup> (6,7%)		1,22 (0,29; 5,22) p = 0,7864	0,01 (-0,07; 0,10) p = 0,7850	
Sanchez 2023	102/1049 (9,7%)	59/1051 (5,6%)	<b>1,73 (1,27; 2,36)</b> p = <b>0,0005</b>	<b>0,04 (0,02; 0,06)</b> NNH = 25 (16; 55) p = <b>0,0004</b>	
<b>Ból mięśni</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	202/770 (26,2%)	93/759 (12,3%)	<b>2,14 (1,71; 2,68)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>0,14 (0,10; 0,18)</b> NNH = 8 (6; 10) p < <b>0,0001</b>	
Chen 2022	22/82 (26,8%)	10/83 (12,0%)	<b>2,23 (1,13; 4,41)</b> p = <b>0,0215</b>	<b>0,15 (0,03; 0,27)</b> NNH = 7 (4; 35) p = <b>0,0147</b>	
Sanchez 2020	9*/60 <sup>2</sup> (15,0%)	7*/55 (12,7%)	1,18 (0,47; 2,95) p = 0,7256	0,02 (-0,10; 0,15) p = 0,7241	p<0,0001, NNH=11 (9; 14)
	16*/60 <sup>3</sup> (26,7%)		2,10 (0,93; 4,71) p = 0,0732	0,14 (0,00; 0,28) p = 0,0550	

Badanie	QIV-HD, n/N (%)	QIV-SD, n/N (%)	QIV-HD vs QIV-SD		Wyniki metaanalizy, RR (95% CI)* model, p, I <sup>2</sup>
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
Sanchez 2023	197/1049 (18,8%)	130/1051 (12,4%)	<b>1,52 (1,24; 1,86)</b> p < 0,0001	<b>0,06 (0,03; 0,10)</b> NNH = 16 (11; 31) p < 0,0001	
<b>Dreszcze</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	128/770 (16,6%)	54/759 (7,1%)	<b>2,34 (1,73; 3,16)</b> p < 0,0001	<b>0,10 (0,06; 0,13)</b> NNH = 11 (8; 16) p < 0,0001	
Chen 2022	3/82 (3,7%)	3/83 (3,6%)	1,01 (0,21; 4,87) p = 0,9879	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9879	
Sanchez 2020	0/60 <sup>2</sup> (0,0%)	2*/55 (3,6%)	0,18 (0,01; 3,74) p = 0,2705	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,2241	<i>fixed</i> p=0,3382, I <sup>2</sup> =11,8% <b>2,11 (1,65;2,70)</b> p<0,0001, NNH=21 (16; 31)
	2*60 <sup>3</sup> (3,3%)		0,92 (0,13; 6,29) p = 0,9294	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,9295	
Sanchez 2023	51/1049 (4,9%)	25/1051 (2,4%)	<b>2,04 (1,28; 3,27)</b> p = 0,0029	<b>0,02 (0,01; 0,04)</b> NNH = 41 (25; 113) p = 0,0023	
<b>Niespodziewane (unsolicited) AEs ogółem</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	190/772 (24,6%)	172/761 (22,6%)	1,09 (0,91; 1,30) p = 0,3546	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3541	
Chen 2022	8/82 (9,8%)	12/83 (14,5%)	0,67 (0,29; 1,56) p = 0,3593	-0,05 (-0,15; 0,05) p = 0,3531	
Sanchez 2020	4 /60 <sup>2</sup> (6,7%)	8/55 (14,5%)	0,46 (0,15; 1,44) p = 0,1810	-0,08 (-0,19; 0,03) p = 0,1700	<i>fixed</i> p=0,1618, I <sup>2</sup> =38,9% 0,96 (0,83;1,12) p=0,5963
	4/60 <sup>3</sup> (6,7%)		0,46 (0,15; 1,44) p = 0,1810	-0,08 (-0,19; 0,03) p = 0,1700	
Sanchez 2023	71/1049 (6,8%)	85/1051 (8,1%)	0,84 (0,62; 1,13) p = 0,2498	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2489	
<b>Natychmiastowe niespodziewane (unsolicited) AEs</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	2/772 (0,3%)	1/761 (0,1%)	1,97 (0,18; 21,70) p = 0,5791	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5708	
Chen 2022	0/82 (0,0%)	0/83 (0,0%)	-	-	
Sanchez 2020	0/60 <sup>2</sup> (0,0%)	0/55 (0,0%)	-	-	<i>fixed</i> p=0,3834, I <sup>2</sup> =0,0% 0,99 (0,17;5,74) p=0,9930
	0/60 <sup>3</sup> (0,0%)		-	-	
Sanchez 2023	0/1049 (0,0%)	1/1051 (<0,1%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5017	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790	
<b>Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu z powodu AEs</b>					
Pepin 2021	1/772 (0,0%)	0/761 (0,0%)	2,96 (0,12; 72,48) p = 0,5065	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4802	
Chen 2022	0/82 (0,0%)	0/83 (0,0%)	-	-	<i>fixed</i> p=0,2750, I <sup>2</sup> =16,1%

Badanie	QIV-HD, n/N (%)	QIV-SD, n/N (%)	QIV-HD vs QIV-SD		Wyniki metaanalizy, RR (95% CI)* model, p, I <sup>2</sup>
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
Sanchez 2020	0/60 <sup>2</sup> (0,0%)	0/55 (0,0%)	-	-	0,71 (0,14; 3,61) p=0,6812
	0/60 <sup>3</sup> (0,0%)		-	-	
Sanchez 2023	1/1049 (<0,1%)	3/1051 (0,3%)	0,33 (0,03; 3,21) p = 0,3419	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3174	
<b>SAEs</b>					
Pepin 2021	5/772 (2,2%)* <sup>1</sup>	9/761 (2,8%)* <sup>1</sup>	0,55 (0,18; 1,63) p = 0,2783	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2717	
Chen 2022	0/82 (0,0%)	0/83 (0,0%)	-	-	
Sanchez 2020 <sup>4</sup>	0/60 <sup>2</sup> (0,0%)	1/55 (1,8%)	0,31 (0,01; 7,36) p = 0,4655	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4575	<i>fixed</i> p=0,9688, I <sup>2</sup> =0,0% 0,46 (0,20; 1,06) p=0,0696
	0/60 <sup>3</sup> (0,0%)		0,31 (0,01; 7,36) p = 0,4655	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4575	
Sanchez 2023	2/1049 (0,2%)	5/1051 (0,5%)	0,40 (0,08; 2,06) p = 0,2738	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2568	
<b>AESI</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	0/772 (0,0%)	0/761 (0,0%)	-	-	
Chen 2022	0/82 (0,0%)	0/83 (0,0%)	-	-	
Sanchez 2020	0/60 <sup>2</sup> (0,0%)	0/55 (0,0%)	-	-	
	0/60 <sup>3</sup> (0,0%)		-	-	
Sanchez 2023	0/1049 (0,0%)	0/1051 (0,0%)	-	-	
<b>Zgony</b>					
Pepin 2021 (CT 2023)	2/772 (0,26%)	0/761 (0,00%)	4,93 (0,24; 102,50) p = 0,3029	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2481	
Chen 2022	0/82 (0,0%)	0/83 (0,0%)	-	-	
Sanchez 2020	0/60 <sup>2</sup> (0,0%)	0/55 (0,0%)	-	-	
	0/60 <sup>3</sup> (0,0%)		-	-	
Sanchez 2023	0/1049 (0,0%)	0/1051 (0,0%)	-	-	

1 przedstawiono dane dla okresu obserwacji 28 dni, identycznego jak w pozostałych badaniach, obliczone na podstawie przedstawionych w publikacji danych dla podgrup wiekowych 60-64 lata oraz  $\geq 65$  lat. Autorzy podali informację, że dla okresu obserwacji równego 28 dni nie odnotowano zdarzeń uznanych jako związane ze szczepieniem. Na stronie *clinicaltrials.gov* podano dane dotyczące występowania SAEs dla okresu obserwacji równego 180 dni: QIV-HD vs QIV-SD: 17 vs 21. W publikacji podano informację, że dwa zdarzenia niepożądane odnotowane w dłuższym okresie obserwacji zostały uznane przez badacza za związane ze szczepieniem. Był to jeden przypadek RZS oraz jeden przypadek nowotworu tarczycy. Nie podano wyników oceny związku wymienionych zdarzeń z otrzymaną szczepionką prowadzonej przez analityka ze strony sponsora badania w celu potwierdzenia oceny badacza.

2 pacjenci, którzy otrzymali QIV-HD domięśniowo;

3 pacjenci, którzy otrzymali QIV-HD podskórnie;

4 dane zaczerpnięto z publikacji Sanchez 2020, w których przedstawiono częstość występowania SAEs dla okresu obserwacji 28 dni. Odnotowano jeden przypadek SAE, uznany za niemający związku ze szczepieniem – nagła utrata słuchu 3 dni po szczepieniu. Na stronie *clinicaltrials.gov* przedstawiono informacje dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy przedstawiona częstość występowania SAEs była identyczna jak dla krótszego okresu obserwacji.

Częstość występowania reakcji spodziewanych (*solicited*) ogółem podano jedynie w badaniach *Chen 2022* oraz *Sanchez 2023*, wyniki analizy przeprowadzonej na podstawie dostępnych danych wskazywały na większe ryzyko występowania ocenianego zdarzenia po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, RR = 1,11 (95% CI: 1,03; 1,90), NNH = 18 (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, p = 0,1315). Ryzyko występowania poszczególnych spodziewanych (*solicited*) reakcji oceniano we wszystkich analizowanych badaniach: *Pepin 2021*, *Chen 2022*, *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023*. W każdym z nich najczęściej odnotowywaną reakcją miejscową był ból w miejscu iniekcji, a odsetki uczestników, u których raportowano jego występowanie wynosiły od 30% do 48% w grupie interwencji i od 20% do 36% w grupie kontrolnej. W przeprowadzonej metaanalizie odnotowano istotne zwiększenie ryzyka występowania bólu w miejscu iniekcji po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, RR = 1,57 (95% CI: 1,23; 2,01), NNH=7 (metaanaliza przeprowadzona modelem *random*, p = 0,0011). Dla pozostałych ocenianych reakcji miejscowych (rumień, obrzęk, stwardnienie oraz zasinienie w miejscu iniekcji) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich występowania po podaniu szczepionki wysokodawkowej oraz w standardowej dawce.

W ocenianych badaniach najczęściej obserwowaną spodziewaną (*solicited*) reakcją ogólnoustrojową był ból mięśni, odsetki uczestników, u których raportowano jego występowanie wynosiły od 15% do 27% w grupie interwencji oraz około 12% w grupie kontrolnej. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazywały na istotnie większe ryzyko występowania bólu mięśni po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, RR = 1,79 (95% CI: 1,55;2,06), NNH=11 (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, p = 0,1792). Dla większości pozostałych spodziewanych (*solicited*) reakcji ogólnoustrojowych (ból głowy, zmęczenie, dreszcze) również odnotowano znamienne statystycznie zwiększenie ryzyka ich występowania po szczepieniu szczepionką wysokodawkową w porównaniu ze standardową. Gorączka występowała stosunkowo rzadko, zarówno po szczepieniu QIV-HD (odsetki uczestników, u których odnotowano jej występowanie wynosiły od 0% do 2,3% w analizowanych badaniach), jak i QIV-SD (częstość występowania w grupach kontrolnych ocenianych badań wynosiła od 0% do 0,5%). Przeprowadzone porównanie ryzyka występowania gorączki po szczepieniu wskazywało na brak istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, RR = 1,75 (95% CI: 0,39;7,92) (metaanaliza przeprowadzona modelem *random*, p = 0,0271).

Odsetki uczestników, u których raportowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego niespodziewanego (*unsolicited*) pojawiającego się spontanicznie w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni wynosiły od prawie 7% do 25% w grupie interwencji oraz od 8% do 23% w grupie kontrolnej. Większość odnotowanych zdarzeń była 1 lub 2 stopnia nasilenia. W badaniu *Sanchez 2023* podano informację, że najczęściej raportowanymi zdarzeniami było zapalenie nosogardła (QIV-HD vs QIV-SD, 1,2%

vs 1,0%) oraz świąd w miejscu iniekcji (QIV-HD vs QIV-SD, 0,6% vs 1,6%). Wśród zdarzeń ocenionych jako związane z otrzymaną szczepionką w badaniu *Sanchez 2020* najczęściej raportowano świąd w miejscu iniekcji, obserwowany częściej po szczepieniu podskórnym niż domięśniowym, chociaż nadal występujący z częstością poniżej 10%. Ogółem częstość występowania niespodziewanych (*unsolicited*) AEs po szczepieniu QIV-HD oraz QIV-SD była podobna, wynik przeprowadzonej metaanalizy wskazywał na brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania ocenianego zdarzenia pomiędzy interwencjami, RR = 0,96 (95% CI: 0,83;1,12) (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, p = 0,1618). Odnotowano pojedyncze przypadki przedwczesnego zakończenia udziału w badaniach *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* z powodu wystąpienia AEs, występujące z podobną częstością po szczepieniu QIV-HD oraz QIV-SD, RR = 0,71 (95% CI: 0,14; 3,61) (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, p = 0,2750).

W badaniach *Chen 2022* oraz *Sanchez 2020* podczas obserwacji uczestników bezpośrednio po szczepieniu pod kątem występowania reakcji natychmiastowych (do 30 minut po szczepieniu) nie zaobserwowano żadnych zdarzeń. W badaniu *Sanchez 2023* u jednego uczestnika odnotowano niedoczulicę kiuka, która pojawiła się po szczepieniu QIV-SD i ustąpiła po 2,5 miesiąca. W badaniu *Pepin 2021* niespodziewane (*unsolicited*) reakcje natychmiastowe odnotowano u dwóch uczestników po szczepieniu QIV-HD (zawroty głowy oraz parestezje) oraz u jednego uczestnika po szczepieniu QIV-SD (krwiak w miejscu wkłucia). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazywały na podobne ryzyko występowania ocenianych reakcji po szczepieniu szczepionką wysokodawkową oraz standardową, RR = 0,99 (95% CI: 0,17;5,74) (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, p=0,3834).

Odsetki uczestników, u których raportowano występowanie SAEs były niskie i wynosiły od 0% do 2% po szczepieniu QIV-HD oraz od 0% do prawie 3% po szczepieniu QIV-SD. Wszystkie zdarzenia odnotowane w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni oceniono jako niezwiązane ze szczepieniem. W przeprowadzonej metaanalizie nie odnotowano różnic w ryzyku występowania SAEs po szczepieniu szczepionką wysokodawkową oraz w standardowej dawce, RR = 0,46 (95% CI: 0,20; 1,06) (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, p = 0,0696). We analizowanych badaniach nie raportowano żadnych przypadków zdarzeń wyróżnionych jako AESI zarówno po szczepieniu QIV-HD, jak i QIV-SD. W badaniach *Chen 2022*, *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023* nie odnotowano żadnych zgonów w czasie obserwacji uczestników. Dwa przypadki zgonów zaobserwowane w badaniu *Pepin 2021* nie były związane ze szczepieniem (w jednym przypadku był to wypadek samochodowy, a w drugim sepsa pneumokokowa).

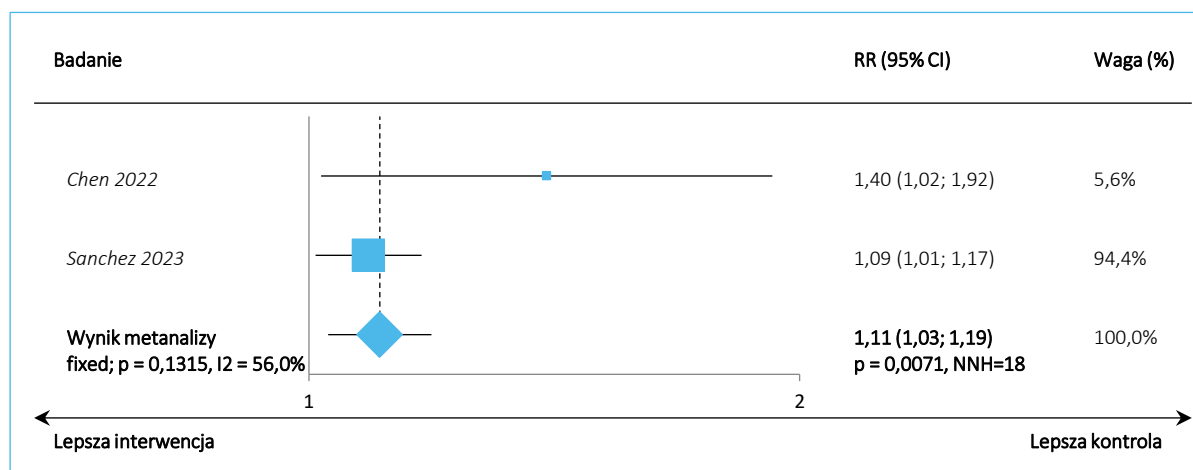
W badaniu *Sanchez 2020* odsetki uczestników, u których raportowano występowanie miejscowych oraz ogólnoustrojowych spodziewanych (*solicited*) reakcji były wyższe po szczepieniu podskórnym niż po



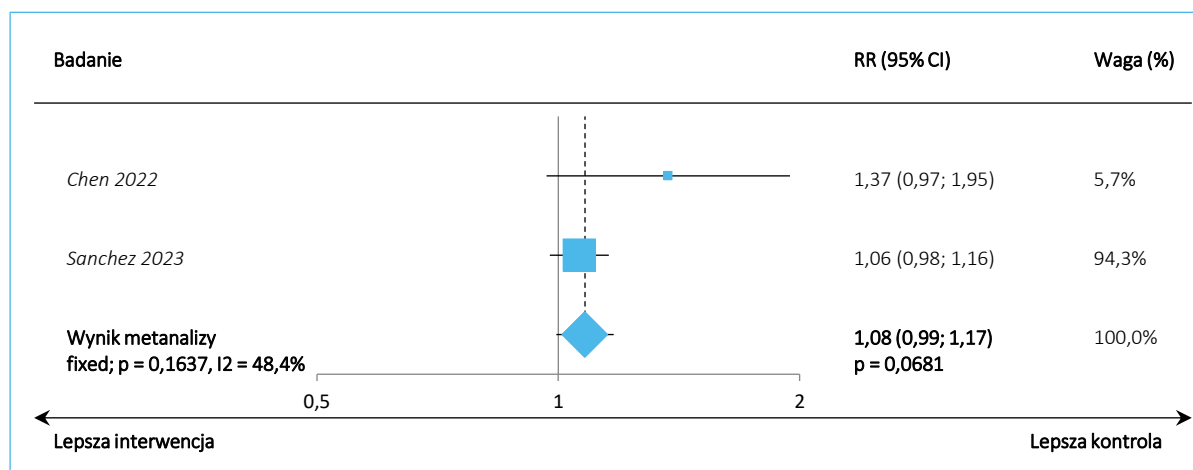
szczepieniu domięśniowym, z wyjątkiem zasinienia w miejscu iniekcji nieodnotowanego u żadnego uczestnika w badaniu. W obu grupach większość zaobserwowanych spodziewanych reakcji była 1 lub 2 stopnia i ustępowała w ciągu 7 dni po szczepieniu. Zarówno po domięśniowym, jak i podskórnym podaniu szczepionki QIV-HD niespodziewane (*unsolicited*) zdarzenia niepożądane odnotowano u 7% uczestników. W obu analizowanych grupach nie stwierdzono przypadków natychmiastowych niespodziewanych AEs, ciężkich (*serious*) AEs, zakończenia udziału w badaniu z powodu AEs, AESI oraz zgonów.

Poniżej przedstawiono wykresy podsumowujące wyniki przeprowadzonych metaanaliz oceniających bezpieczeństwo QIV-HD vs QIV-SD na podstawie wyników badań *Pepin 2021*, *Chen 2022*, *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023*.

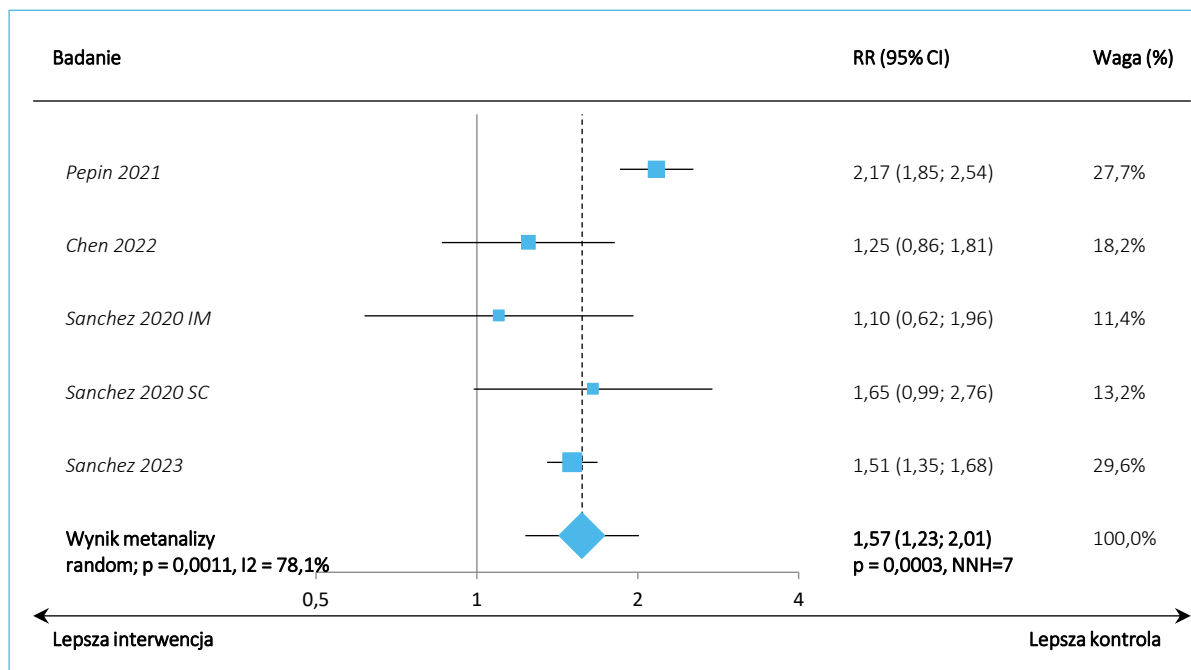
Wykres 3. Metaanaliza ryzyka wystąpienia spodziewanych (*solicited*) AEs ogółem; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (*Chen 2022*, *Sanchez 2023*), ryzyko względne, model *fixed*.



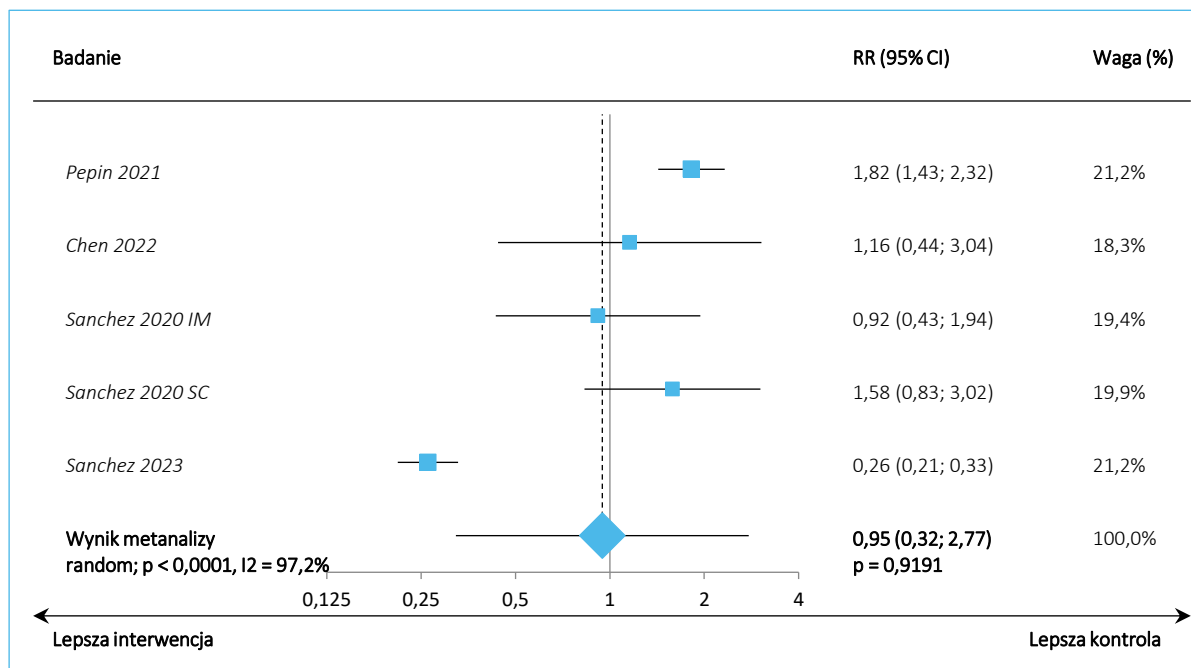
Wykres 4. Metaanaliza ryzyka wystąpienia spodziewanych (*solicited*) reakcji w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (*Chen 2022*, *Sanchez 2023*), ryzyko względne, model *fixed*.



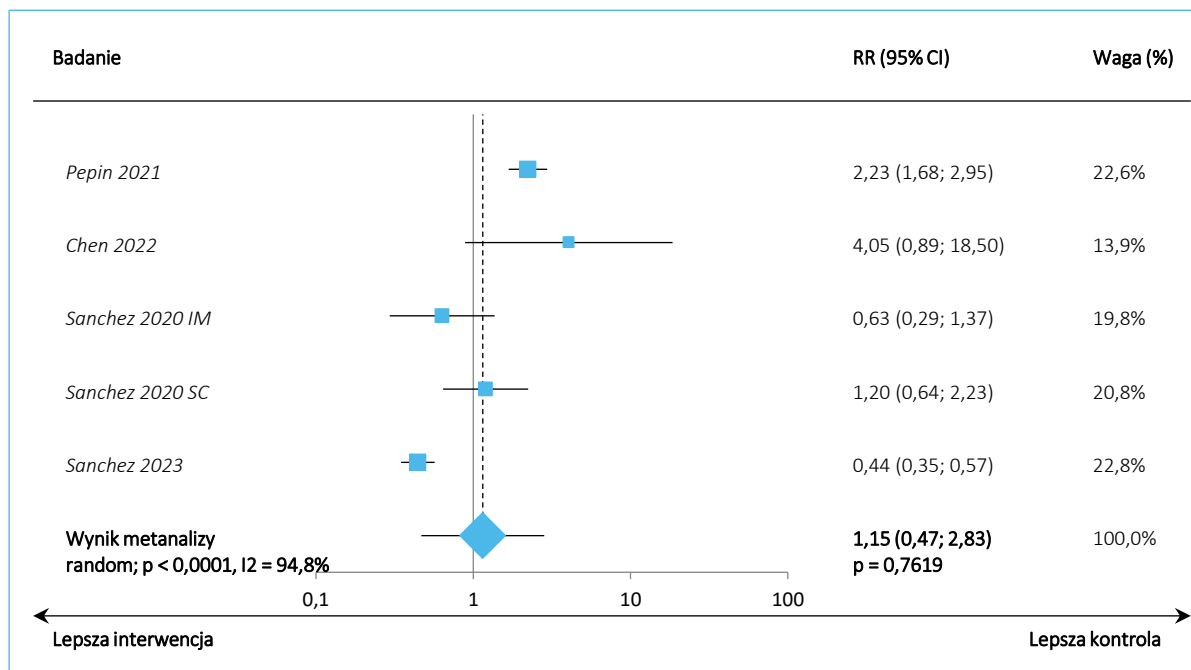
Wykres 5. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), ryzyko względne, model *random*.



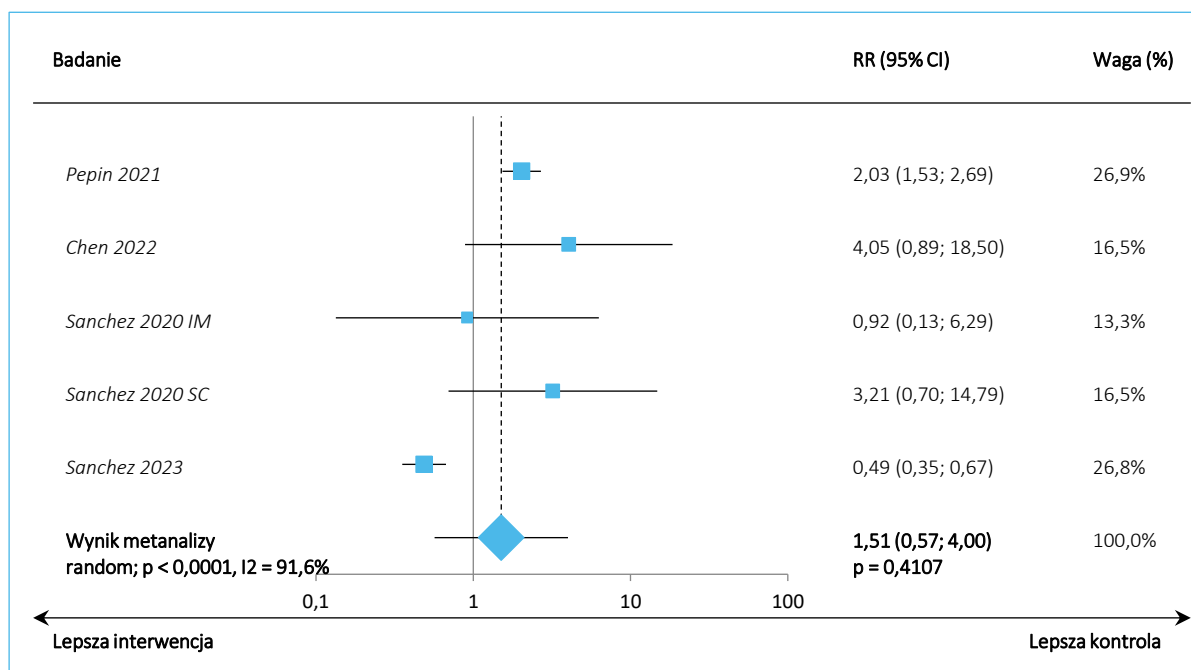
Wykres 6. Metaanaliza ryzyka wystąpienia rumienia w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), ryzyko względne, model *random*.



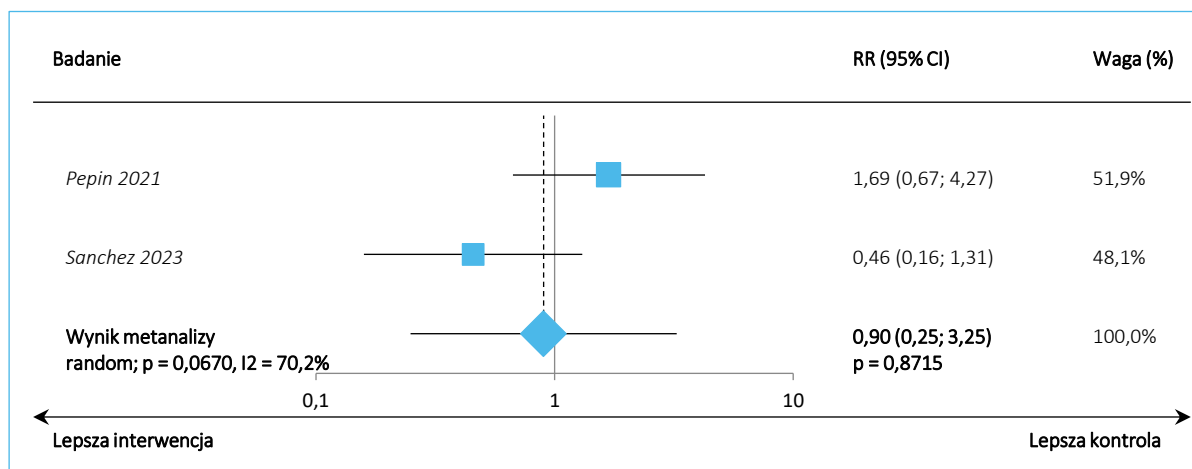
Wykres 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), ryzyko względne, model *random*.



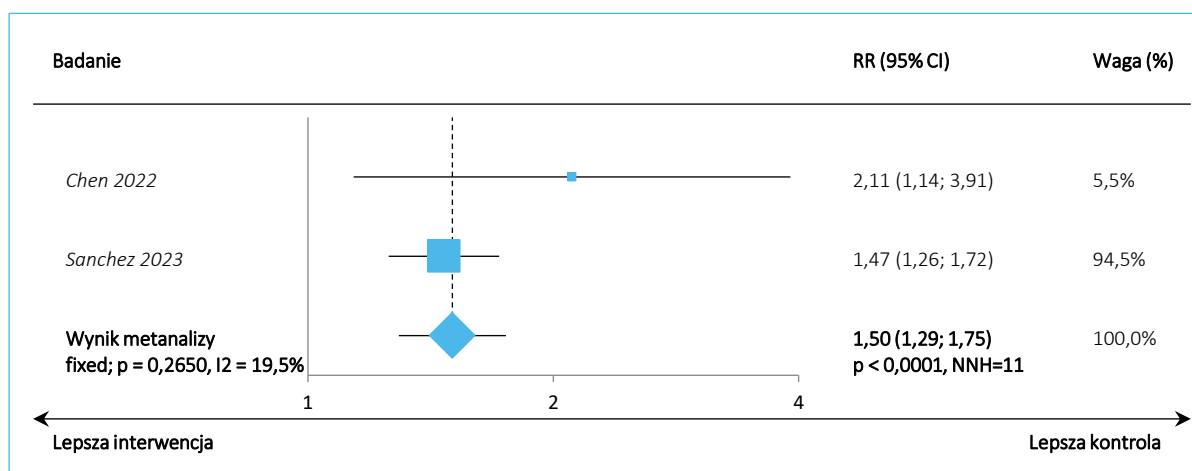
Wykres 8. Metaanaliza ryzyka wystąpienia stwardnienia w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), ryzyko względne, model *random*.



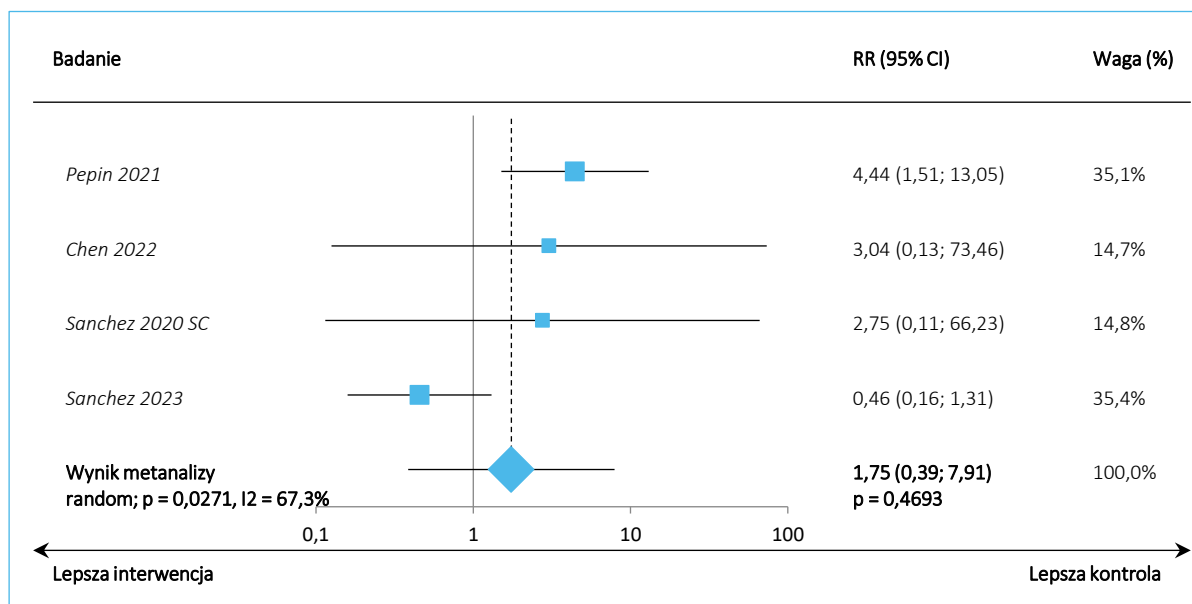
Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zasinienia w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Sanchez 2023), ryzyko względne, model *random*.



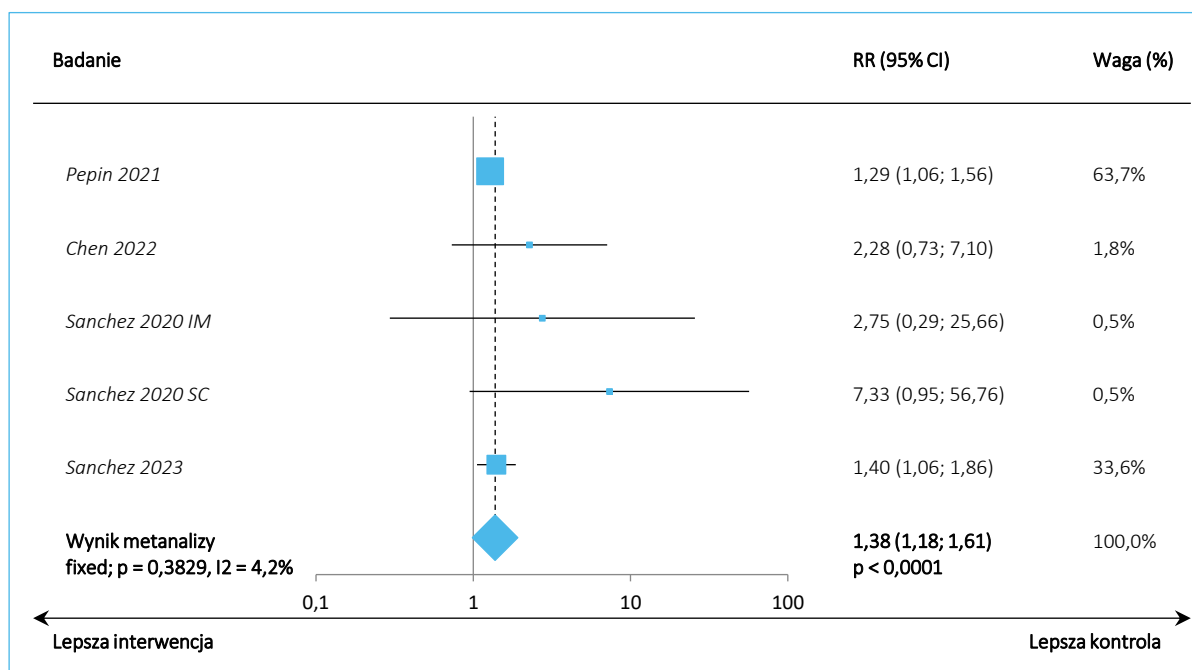
Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia spodziewanych (*solicited*) reakcji ogólnoustrojowych; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Chen 2022, Sanchez 2023), ryzyko względne, model *fixed*.



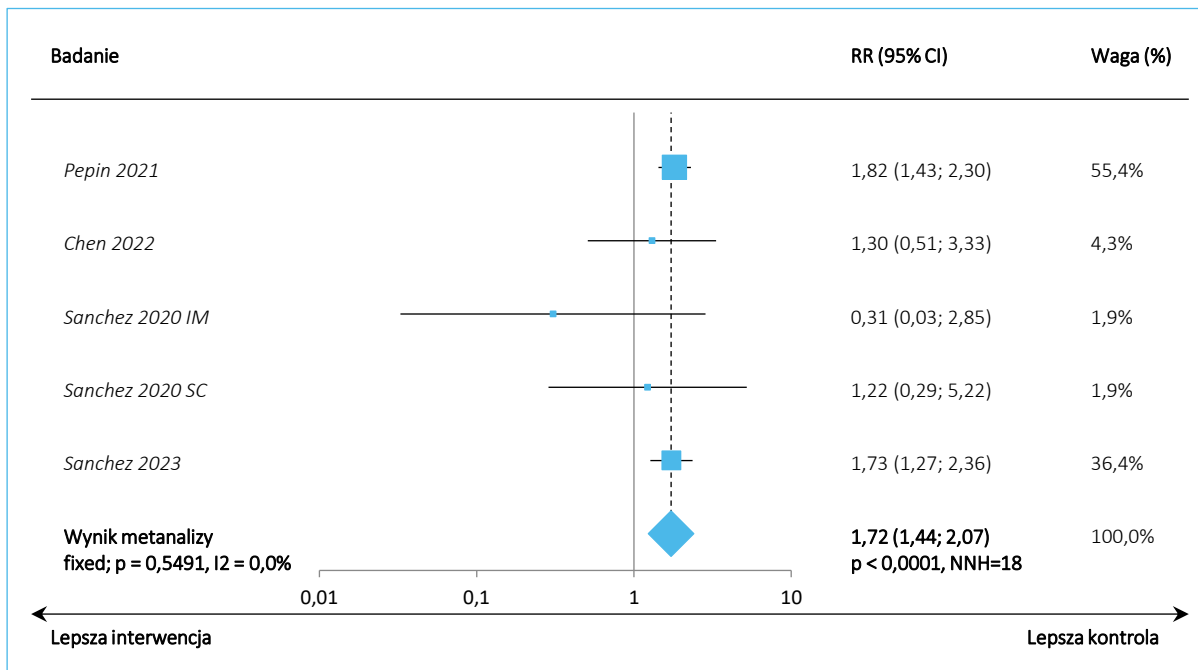
Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), ryzyko względne, model *random*.



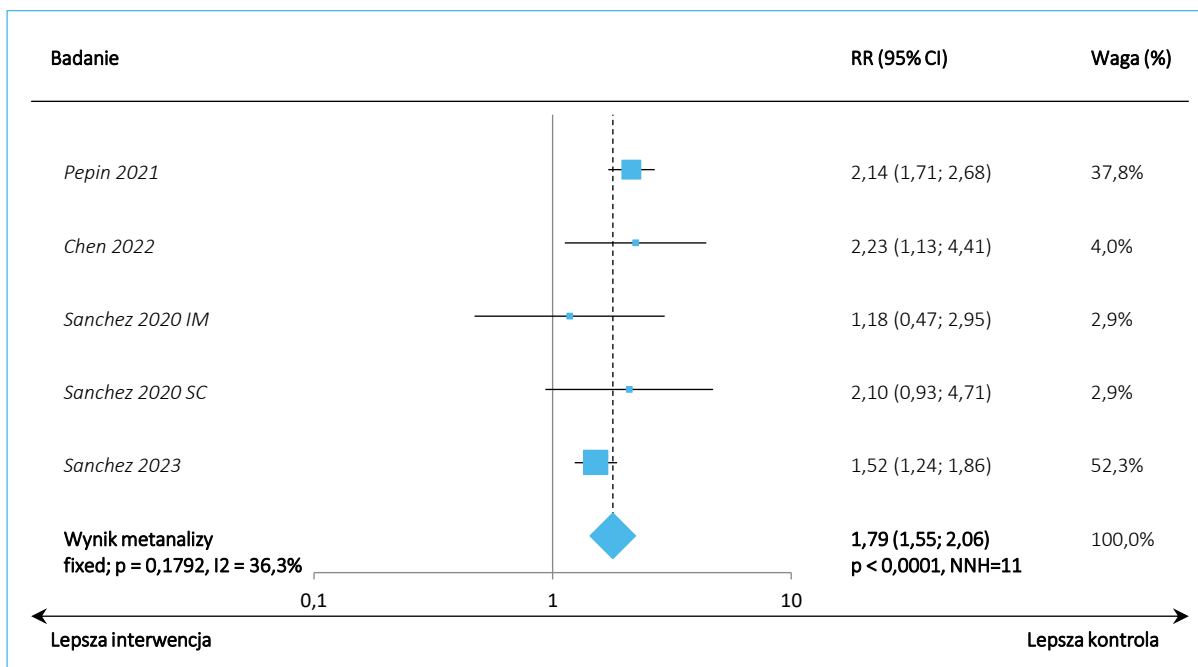
Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), ryzyko względne, model *fixed*.



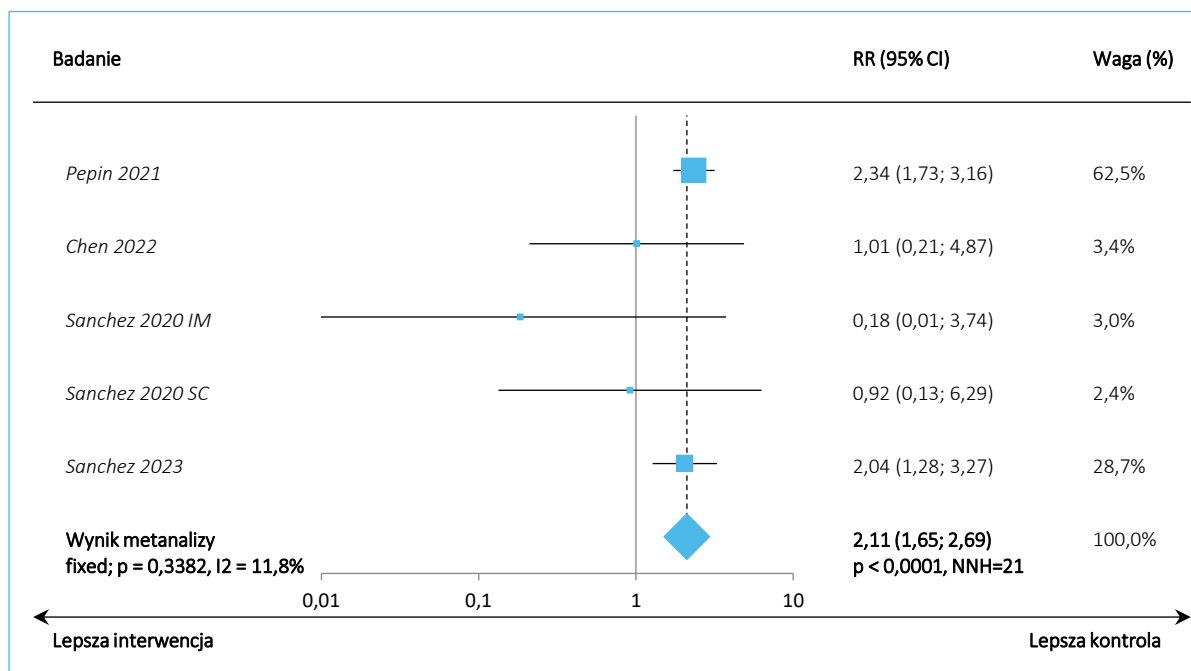
Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), ryzyko względne, model *fixed*.



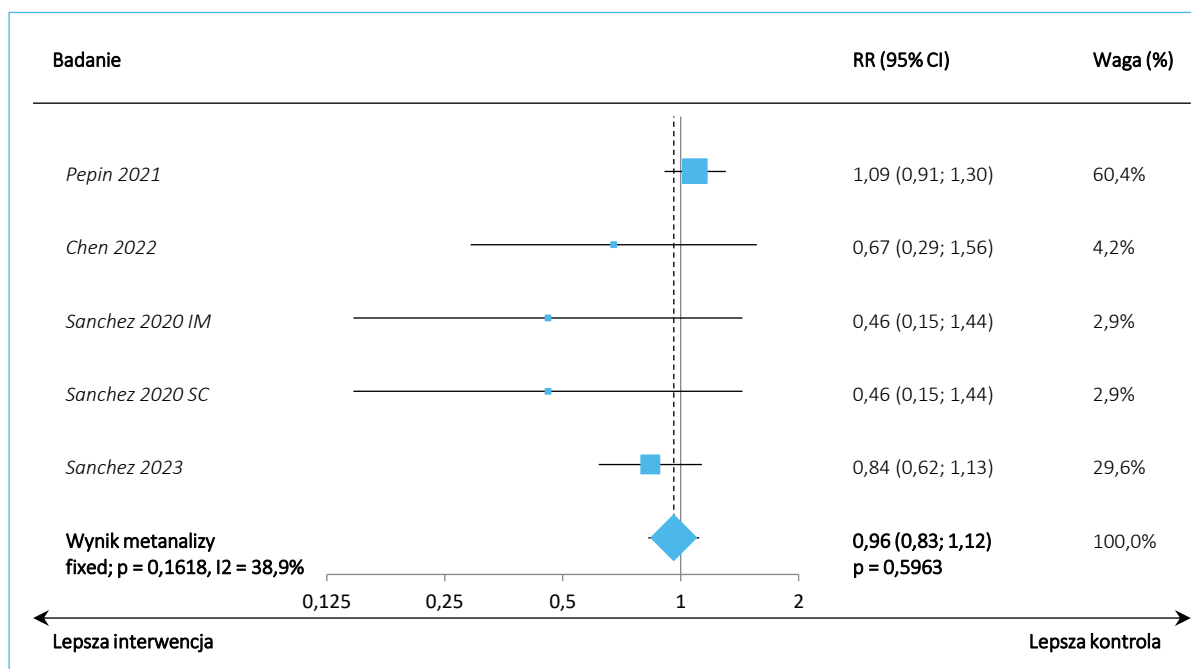
Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu mięśni; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), ryzyko względne, model *fixed*.



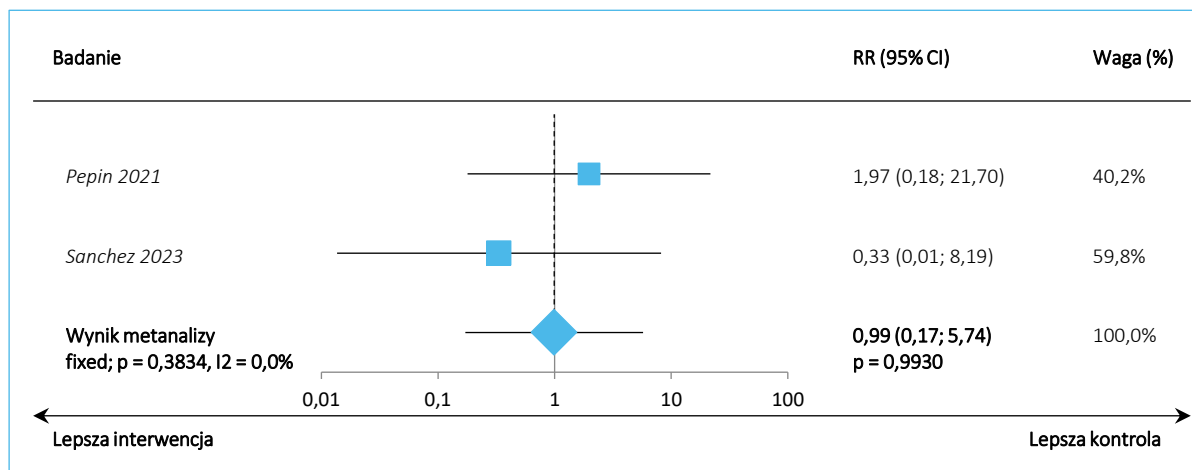
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia dreszczy; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), ryzyko względne, model *fixed*.



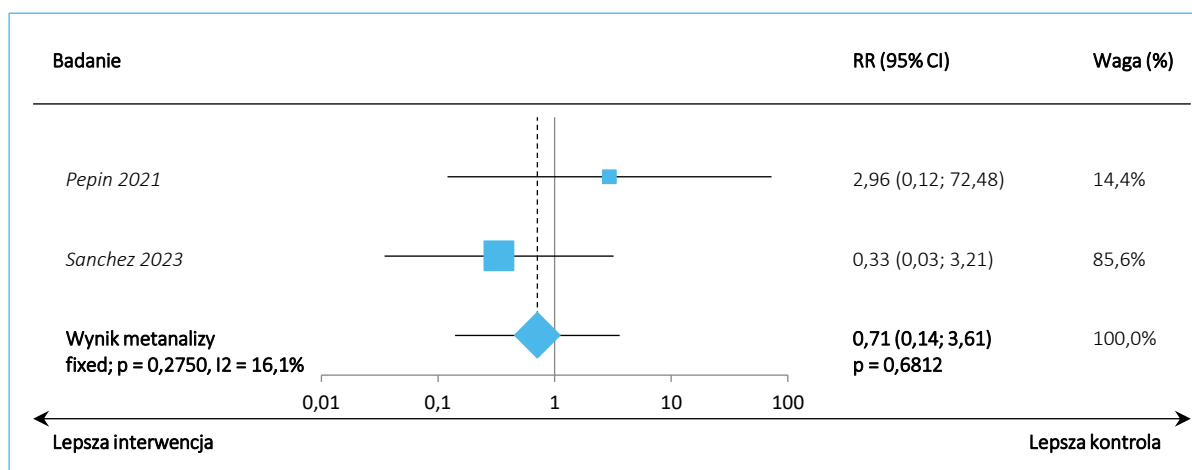
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niespodziewanych (*unsolicited*) AEs ogółem; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), ryzyko względne, model *fixed*.



Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia natychmiastowych niespodziewanych (*unsolicited*) AEs; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (*Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023*), ryzyko względne, model *fixed*.

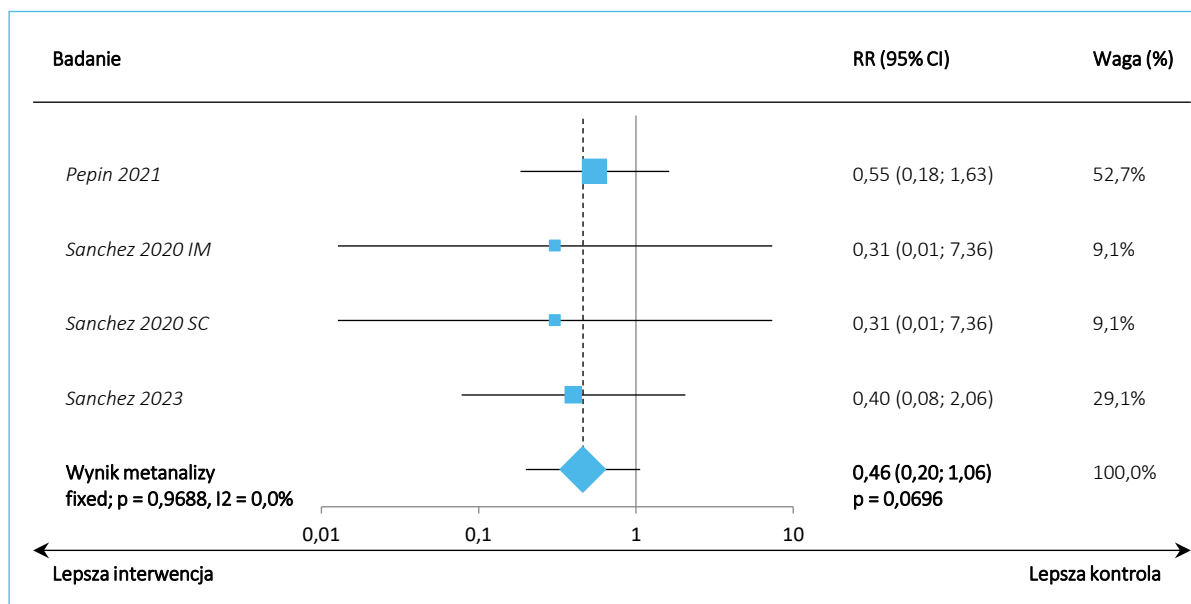


Wykres 18. Metaanaliza ryzyka przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu spowodowanego AEs; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (*Pepin 2021, Sanchez 2023*), ryzyko względne, model *fixed*.





Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia SAEs; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (*Pepin 2021, Sanchez 2020, Sanchez 2023*), ryzyko względne, model *fixed*.



## 6 Skuteczność kliniczna (VE) QIV-HD vs QIV-SD – badanie z randomizacją

### 6.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach wykonanego przeglądu badań klinicznych zidentyfikowano jedną próbę kliniczną, w której oceniono skuteczność kliniczną szczepienia QIV-HD w porównaniu ze szczepionką QIV-SD – badanie *DANFLU-1*, opisane w publikacjach *Johansen 2022* oraz *Johansen 2023*. Badanie było pragmatyczną randomizowaną próbą kliniczną (*pragmatic randomized trial*), o charakterze eksploracyjnym – analizowano możliwość prowadzenia tego typu badań w ocenie efektywności szczepienia (ang. *feasibility study*). Szczegóły odnośnie metodyki badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Charakterystyka metodyki badania *DANFLU-1*, QIV-HD vs QIV-SD.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>DANFLU-1</i> ( <i>Johansen 2022</i> , <i>Johansen 2023</i> )	<i>superiority</i>	IIA/3	▪ Sezon 2021/2022	nie	6281 vs 6270	ITT, ocena bezpieczeństwa	Wieloośrodkowe (Dania)	Sanofi

Badanie miało na celu głównie ocenę możliwości przeprowadzenia pragmatycznego badania klinicznego z randomizacją wśród osób szczepionych przeciwko grypie, więc nie zakładano żadnej mocy statystycznej badania, a analizy miały charakter eksploracyjny. Ocenę prowadzono w sezonie grypy 2021/2022, w wieku ośrodkach w Danii. Badanie objęło 6281 osób randomizowanych do grupy QIV-HD, oraz 6270 do grupy QIV-SD – skuteczność analizowano zgodnie z podejściem ITT, analizując pacjentów zgodnie z przydziałem do danej grupy szczepienia, natomiast ocenę bezpieczeństwa prowadzono zgodnie z otrzymanym leczeniem. Z uwagi na błędy procedur w niektórych ośrodkach, nie wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali następnie włączeni do badania (szczegóły w opisie przepływu pacjentów przedstawionym poniżej). Badanie sponsorowała firma Sanofi, która dostarczała też oceniane szczepionki.

Za koordynację badania odpowiadał publiczny szpital prowadzony w ośrodku akademickim (Uniwersytet w Kopenhadze). Badanie było zintegrowane z programem rutynowego szczepienia w ponad 1000 rozproszonych sesji szczepień w całej Danii, prowadzonych przez prywatną firmę (DLVS – *Danske Laegers Vaccinations Service*, będącą częścią grupy *Erupean LifeCare Group*). Metodyka badania zakładała jedynie 1 wizytę pacjenta w ośrodku, a następnie obserwację na podstawie jedynie danych rejestrowych, bez konieczności kolejnych wizyt lub kontaktu z ośrodkami prowadzącymi szczepienie. DLVS była

podmiotem odpowiedzialnym za rekrutację, włączenie osób do badania, proces randomizacji oraz szczepienia. Uczestników rekrutowano przez zaproszenie do udziału w badaniu osób z bazy danych DLVS, szczepionych w poprzednich sezonach grypy, a także na podstawie samodzielnych zgłoszeń w odpowiedzi na ogłoszenie publikowane w sieci Internet.

W badaniu planowano rekrutację 40000 osób (ostatecznie zrekrutowano 12451), aby przetestować maksymalne możliwości analizy uczestników w ramach zakładanej infrastruktury badania. Jak już wspomniano, badanie nie miało wystarczającej mocy, by wykazać różnice w skuteczności ocenianego szczepienia, niemniej jednak oceniano i prezentowano wyniki dla ryzyka hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc, hospitalizacji z powodu choroby oddechowej, hospitalizacji z powodu choroby sercowo-oddechowej, hospitalizacji z powodu choroby sercowo-naczyniowej, hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z powodu choroby COVID-19 oraz ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Analizowano również bezpieczeństwo szczepienia w ramach oceny ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych. Pacjentów obserwowano od 14 dni po szczepieniu do 31 maja 2022 roku. W celu porównania częstości zdarzeń danego punktu końcowego w populacji badania z populacją ogólną Danii, przyjęto dane dla populacji ogólnej z okresu od 15 października 2021 roku (odpowiadającemu pierwszemu dniu szczepienia + 14 dni) do 31 maja 2022 roku (koniec okresu obserwacji). W ramach głównej oceny, analizowano jedynie pierwsze wystąpienie danego zdarzenia: obliczano ryzyko względne wystąpienia danego punktu końcowego w grupie TIV-HD w porównaniu z TIV-SD, a efektywność szczepienia liczono jako 1-ryzyko względne, wyrażając wynik w procentach (w ramach dodatkowej analizy, rozpatrywano również częstość występowania ocenianych zdarzeń). Przedział ufności dla tak wyznaczonej efektywności szczepienia (VE) wyznaczano metodą Cloppera-Pearsona. W ramach analizy wrażliwości wykonano również ocenę w modelu konkurującego ryzyka, zakładając zdarzenie zgonu jako konkurujące z wystąpieniem zdarzenia ocenianego punktu końcowego. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano również wariant oceny, gdy zdarzenia uwzględniono od momentu randomizacji, zamiast od okresu 14 dni po szczepieniu pacjenta. W analizach przyjęto poziom istotności  $p = 0,05$ .

W tabeli poniżej podsumowano przepływ pacjentów w ramach badania *DANFLU-1*.

Tabela 22. Przepływ pacjentów w badaniu *DANFLU-1*, QIV-HD vs QIV-SD.

Etap badania	QIV-HD	QIV-SD
Zaproszenie do udziału	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 34000 osób zostało zaproszonych do udziału w badaniu</li> <li>▪ 12551 (36,9%) włączono i poddano randomizacji</li> </ul>	
Randomizacja	6281 (50,0%)	6270 (50,0%)

Etap badania	QIV-HD	QIV-SD
Osoby wykluczone po randomizacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 36 (0,6%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 35 nie zostało odpowiednio poinformowanych o udziale w badaniu i wycofało zgodę na udział</li> <li>• 1 nie spełniła kryterium wieku</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 38 (0,6%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 37 nie zostało odpowiednio poinformowanych o udziale w badaniu i wycofało zgodę na udział</li> <li>• 1 nie spełniła kryterium wieku</li> </ul> </li> </ul>
Populacja oceny skuteczności szczepienia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 6245 (99,4%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6242 osób otrzymało szczepienie QIV-HD</li> <li>• 3 osoby otrzymały szczepienie QIV-SD</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 6232 (99,4%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6226 osób otrzymało szczepienie QIV-SD</li> <li>• 6 osób otrzymało szczepienie QIV-HD</li> </ul> </li> </ul>
Populacja oceny bezpieczeństwa szczepienia	6248 (99,5%)	6229 (99,3%)
Osoby wykluczone z badania po szczepieniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 4 (0,06%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 z powodu niepowodzenia włączeniu pacjenta z rekordami bazy danych procedur medycznych w Danii</li> <li>• 2 z powodu emigracji poza granice Danii w trakcie obserwacji</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 4 (0,06%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 z powodu niepowodzenia włączeniu pacjenta z rekordami bazy danych procedur medycznych w Danii</li> <li>• 2 z powodu emigracji poza granice Danii w trakcie obserwacji</li> </ul> </li> </ul>

Uczestników rekrutowano do badania w okresie od 1 października 2021 roku do 20 listopada 2021 roku i ogółem zaproszono do udziału w badaniu 34000 osób w wieku 65-79 lat, wśród których 12551 (36,9%) zostało włączonych i poddanych randomizacji do grupy otrzymującej szczepienie QIV-HD (n = 6281, 50,0%) oraz QIV-SD (n = 6270, 50,0%). Podczas 9 sesji szczepienia (na 1102 wszystkich przeprowadzonych), personel włączył do badania pacjentów, którzy nie posiadali uprzedniej wiedzy o prowadzonym badaniu klinicznym, co było niezgodne z protokołem – w związku z tym, osoby te otrzymały możliwość wycofania z badania klinicznego, z czego skorzystało 72/342 (21,1%) osób: 35 w grupie QIV-HD oraz 37 w grupie QIV-SD, ponadto po 1 osobie w obu grupach szczepienia wykluczono po randomizacji z uwagi na wiek niezgodny z kryteriami włączenia, w związku z czym ostatecznie populacja poddana randomizacji, w której prowadzono ocenę skuteczności klinicznej liczyła 6245 (99,4%) osób w grupie QIV-HD oraz 6232 (99,4%) w grupie QIV-SD. Z uwagi na fakt, że 3 osoby przydzielone do grupy QIV-HD otrzymały szczepienie QIV-SD, a 6 osób przydzielonych do grupy QIV-SD otrzymało szczepienie QIV-HD, ocenę bezpieczeństwa (prowadzoną w populacji zgodnie z otrzymanym szczepieniem) prowadzono w populacji liczącej 6248 (99,5%) osób szczepionych szczepionką QIV-HD oraz 6229 (99,3%) osób otrzymujących szczepienie QIV-SD. W celu uzyskania informacji o ocenianych zdarzeniach u szczepionych osób, łączono danego pacjenta poprzez numer ubezpieczenia społecznego z danymi gromadzonymi w ramach rejestru obejmującego dane odnośnie procedur medycznych stosowanych w populacji mieszkańców Danii. W przypadku 2 pacjentów z obu grup, nie udało się ustalić takiego połączenia, w związku z czym dane

odnośnie zdarzeń w okresie obserwacji nie były dostępne i pacjenci zostali wykluczeni z oceny. Podobnie, kolejnych 2 pacjentów w obu analizowanych grupach wyemigrowało poza granice Danii w trakcie obserwacji, w związku z czym dane odnośnie procedur medycznych nie były dla nich dostępne. Ogółem, 4 (0,06%) osób w obu grupach zakończyło badanie przedwcześnie (po randomizacji i otrzymaniu szczepienia).

Badanie było dobrej jakości, uzyskując 3/5 punkty w skali Jadad. Dwa punkty przyznano za randomizację i jej opis – pacjentów randomizowano centralnie, przy pomocy systemu komputerowego, w stosunku 1:1 do grupy QIV-HD oraz QIV-SD. Kolejny punkt przyznano za przedstawienie przepływu pacjentów w ramach badania. Z uwagi na fakt, że badanie prowadzono bez zaślepienia, nie przyznano punktów za jego zastosowanie.

Przeprowadzono szczegółową ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *DANFLU-1* przy użyciu narzędzia zalecanego przez *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wyniki analizy dla ocenianych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu *DANFLU-1* według narzędzia RoB2.

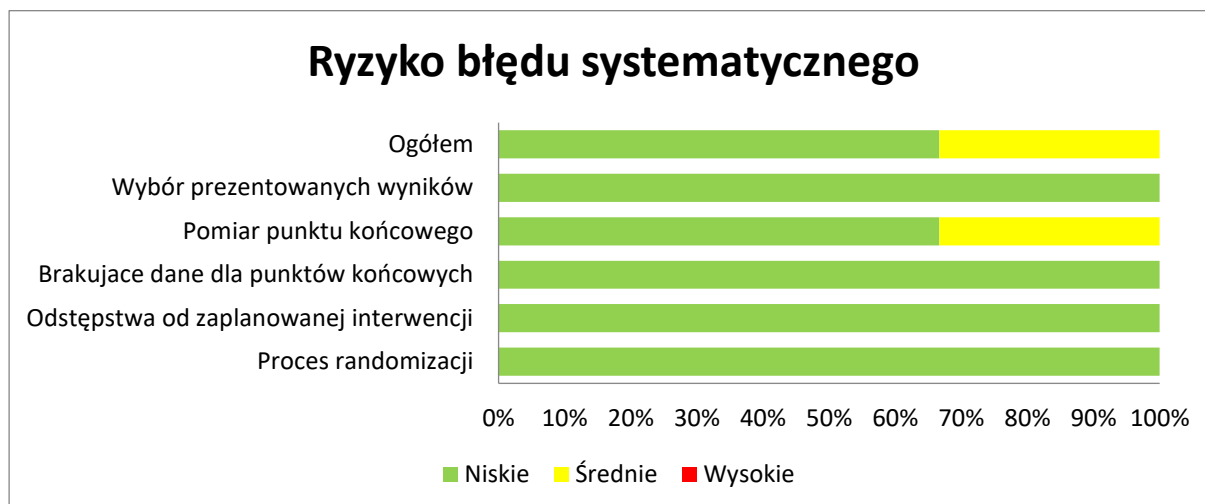
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa (SAEs)	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

W badaniu *DANFLU-1* przeprowadzono randomizację blokową do dwóch grup w stosunku 1:1. Centralne przeprowadzenie randomizacji przy pomocy systemu komputerowego zapewniało utajenie alokacji do czasu włączenia i przydzielenia osób do poszczególnych interwencji. Z uwagi na prawidłowo przeprowadzoną i opisaną randomizację ryzyko błędu wynikającego z procesu randomizacji oceniono na niskie dla wszystkich analizowanych punktów końcowych. W badaniu nie zastosowano zaślepienia uczestników ani personelu medycznego jednak odstępowania od zaplanowanej interwencji odnotowano u niewielkiej liczby osób oraz zastosowano odpowiednią metodę analityczną w ocenie analizowanych punktów końcowych (analiza zgodna z podejściem ITT dla oceny występowania hospitalizacji oraz zgonów oraz analiza w populacji zgodnej z otrzymanym leczeniem dla oceny bezpieczeństwa). W związku z powyższym ryzyko błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanej interwencji również

oceniono na niskie. Odsetki uczestników badania uwzględnionych w analizach były wysokie (w każdym przypadku wynosiły ponad 99% osób poddanych randomizacji) i ryzyko błędu wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego również zostało ocenione jako niskie. Ocena analizowanych punktów końcowych opierała się na danych odnotowanych w krajowych rejestrach w Danii zbierających informacje o zgonach oraz hospitalizacjach i wykonywana była przez niezaślepionego badacza. Z uwagi na obiektywny charakter zdarzeń, ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie dla zgonów oraz hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku analizy bezpieczeństwa ocena również opierała się na danych pochodzących z krajowych rejestrów. W badaniu oceniano jedynie występowanie ciężkich (*serious*) AEs w związku z czym w każdym przypadku należało się spodziewać kontaktu z ochroną zdrowia odnotowanego w odpowiednim rejestrze, jednak nie można wykluczyć możliwości pominięcia części zdarzeń objętych definicją SAEs stosowaną w badaniu nieodnotowanych w rejestrach. Ponadto, w tym przypadku brak zaślepienia badacza mógł mieć pewien wpływ na wyniki analizy występowania zdarzeń oraz oceny ich związku ze stosowaną interwencją. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu ocena opierała się na danych medycznych odnotowanych w rejestrach (zgony, hospitalizacje w ramach praktyki klinicznej), co powoduje, że istotny wpływ braku zaślepienia na wyniki przeprowadzonej oceny jest mało prawdopodobny. Ogółem w ocenie bezpieczeństwa ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na średnie. Dla wszystkich ocenianych punktów końcowych analizy przeprowadzono zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, w związku z czym ryzyko błędu wynikającego z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie. Ogółem dla oceny zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie, a w ocenie bezpieczeństwa (występowanie SAEs) na średnie.

Dodatkowo na wykresie poniżej przedstawiono podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *DANFLU-1*.

Wykres 20. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu DANFLU-1.



## 6.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej podsumowano kryteria włączenia oraz wykluczenia, które zastosowano w badaniu DANFLU-1.

Tabela 24. Kryteria włączenia i wykluczenia uczestników badania DANFLU-1.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek 65-79 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alergia na szczepionki stosowane w badaniu</li> </ul>

Z uwagi na specyfikę prowadzonego badania (badanie typu *feasibility*), nie stosowano wielu kryteriów włączenia/wykluczenia. Włączono wszystkich pacjentów wyrażających zgodę na udział w badaniu w wieku 65-79 lat – ograniczenie do 79 lat wprowadzono z uwagi na fakt, że w momencie prowadzenia badania, osoby w wieku 80 lat miały mieć oferowane szczepienie QIV-HD w oficjalnym duńskim programie szczepień. W badaniu zdefiniowano tylko jedno kryterium wykluczenia – nie uwzględniono osób z alergią na stosowaną szczepionkę.

### 6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano wyjściowe charakterystyki osób uwzględnionych w badaniu DANFLU-1.

Tabela 25. Wyjściowa charakterystyka uczestników badania DANFLU-1.

Charakterystyka pacjenta	QIV-HD (n= 6245)	QIV-SD (n = 6232)
Średni wiek (SD) [lata]	71,8 (3,9)	71,7 (3,9)
Odsetek kobiet, n (%)	2956 (47,3%)	2921 (46,9%)
Tydzień włączenia do badania (2021 rok): 1 października do 7 października	3864 (61,9%)	3847 (61,7%)
Tydzień włączenia do badania (2021 rok): 8 października do 14 października	1708 (27,4%)	1703 (27,3%)
Tydzień włączenia do badania (2021 rok): 15 października do 21 października	471 (7,5%)	475 (7,6%)
Tydzień włączenia do badania (2021 rok): 22 października do 28 października	99 (1,6%)	103 (1,7%)
Tydzień włączenia do badania (2021 rok): 29 października do 4 listopada	63 (1,0%)	67 (1,1%)
Tydzień włączenia do badania (2021 rok): 5 listopada do 11 listopada	25 (0,4%)	23 (0,4%)
Tydzień włączenia do badania (2021 rok): 11 listopada do 18 listopada	14 (0,2%)	13 (0,2%)
Tydzień włączenia do badania (2021 rok): 19 listopada do 25 listopada	1 (0,0%)	1 (0,0%)
Przewlekła choroba sercowo-naczyniowa	1227 (19,7%)	1313 (21,1%)
Niedokrwienność serca	450 (7,2%)	512 (8,2%)
Niewydolność serca	137 (2,2%)	138 (2,2%)
Migotanie przedsionków	458 (7,3%)	420 (6,7%)
Choroba mózgowo-naczyniowa	219 (3,5%)	237 (3,8%)
Nadciśnienie tętnicze	3254 (52,1%)	3215 (51,6%)
Cukrzyca	574 (9,2%)	588 (9,4%)
Przewlekła choroba płuc	435 (7,0%)	415 (6,7%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	227 (3,6%)	190 (3,0%)
Nowotwór	695 (11,1%)	668 (10,7%)
Upośledzenie układu odpornościowego	244 (3,9%)	239 (3,8%)

Ogółem, charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami szczepienia. Średni wiek osób uwzględnionych w badaniu wynosił około 72 lat i rozkład płci był zbliżony, z 47% udziałem kobiet w obu grupach szczepienia. Najwięcej pacjentów włączano do badania w pierwszym tygodniu jego prowadzenia (około 62%) i liczba osób uwzględnianych w próbie w kolejnych tygodniach ulegała zmniejszeniu, do 2 pacjentów w okresie od 19 listopada do 25 listopada 2021 roku. Najczęściej obserwowaną chorobą u włączonych osób było nadciśnienie tętnicze, obecne u ponad połowy osób (52%), a w dalszej kolejności przewlekła choroba sercowo-naczyniowa, stwierdzona u około 20% uczestników oraz nowotwory u 11% osób.

W badaniu przedstawiono również zestawienie charakterystyk demograficznych (płeć, wiek) oraz odsetka osób z obecną chorobą przewlekłą dla populacji uczestniczącej w badaniu oraz ogólnej populacji duńskiej osób w wieku 65-79 lat. Zestawienie to podsumowano w tabeli poniżej.



Tabela 26. Zestawienie wyjściowych parametrów demograficznych oraz obecnych schorzeń wśród uczestników badania DANFLU-1 oraz w ogólnej populacji duńskiej osób w wieku 65-79 lat.

Charakterystyka wyjściowa	Populacja badania DANFLU-1 (n = 12 477)	Ogólna populacja duńska w wieku 65-79 lat (n = 889 689)	Różnica [średnia lub punkty procentowe] (95% CI)
Odsetek kobiet, n (%)	5 877 (47,1%)	463 645 (52,1%)	<b>-5,0 (-5,9;-4,1)</b>
Średni wiek (SD) [lata]	71,7 (3,9)	72,2 (4,2)	<b>-0,4 (-0,3;-0,5)</b>
Przewlekła choroba sercowo-naczyniowa	2 540 (20,4%)	203 488 (22,9%)	<b>-2,5 (-3,2;-1,8)</b>
Niedokrwienność serca	962 (7,7%)	75 251 (8,5%)	<b>-0,7 (-1,2;-0,3)</b>
Zawał mięśnia sercowego	306 (2,5%)	25 299 (2,8%)	<b>-0,4 (-0,7;-0,1)</b>
Niewydolność serca	275 (2,2%)	26 632 (3,0%)	<b>-0,8 (-1,0;-0,5)</b>
Migotanie przedsionków	878 (7,0%)	68 663 (7,7%)	<b>-0,7 (-1,1;-0,2)</b>
Choroby zastawek serca	358 (2,9%)	29 276 (3,3%)	<b>-0,4 (-0,7;-0,1)</b>
Choroba mózgowo-naczyniowa	456 (3,7%)	51 402 (5,8%)	<b>-2,1 (-2,5;-1,8)</b>
Choroby naczyń obwodowych	101 (0,8%)	11 532 (1,3%)	<b>-0,5 (-0,6;-0,3)</b>
Nadciśnienie	6 469 (51,9%)	497 413 (55,9%)	<b>-4,0 (-4,9;-3,2)</b>
Cukrzyca	1 162 (9,3%)	117 852 (13,2%)	<b>-3,9 (-4,4;-3,4)</b>
Dyslipidemia	4 528 (36,3)	340 286 (38,2%)	<b>-1,9 (-2,8;-1,1)</b>
Przewlekła choroba płuc	850 (6,8%)	64 158 (7,2%)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	417 (3,3%)	41 301 (4,6%)	<b>-1,3 (-1,6;-1,0)</b>
Astma	442 (3,5%)	24 322 (2,7%)	<b>0,8 (0,5; 1,1)</b>
Nowotwory	1 363 (10,9%)	96 498 (10,8%)	0,1 (-0,5; 0,6)
Przewlekła choroba nerek	275 (2,2%)	24 315 (2,7%)	<b>-0,5 (-0,8;-0,3)</b>
Choroby wątroby	140 (1,1%)	13 185 (1,5%)	<b>-0,4 (-0,5;-0,2)</b>
Upośledzenie układu odpornościowego	483 (3,9%)	41 293 (4,6%)	<b>-0,8 (-1,1;-0,4)</b>
Choroby neurologiczne/nerwowo-mięśniowe	225 (1,8%)	32 956 (3,7%)	<b>-1,9 (-2,1;-1,7)</b>
Demencja	35 (0,3%)	12 294 (1,4%)	<b>-1,1 (-1,2;-1,0)</b>
Schorzenia reumatyczne	213 (1,7%)	18 482 (2,1%)	<b>-0,4 (-0,6;-0,1)</b>

Większość opisywanych schorzeń obserwowano częściej w populacji ogólnej, aczkolwiek przewlekła choroba płuc oraz nowotwory występowały z podobną częstością w populacji uczestniczącej w badaniu oraz w populacji ogólnej.

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

W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie interwencji i kontroli zastosowanej w badaniu *DANFLU-1*.

Tabela 27. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *DANFLU-1*.

Interwencja	Kontrola
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Szczepionka QIV-HD: czterowalentna szczepionka przeciw grypie zawierająca po 60 µg hemaglutyniny dla danego szczepu wirusa – Fluzone HD quadrivalent (USA/Kanada)/Efluelda (Europa), wyprodukowana przez firmę Sanofi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Szczepionka QIV-SD: czterowalentna szczepionka przeciw grypie zawierająca po 15 µg hemaglutyniny dla danego szczepu wirusa (dowolny preparat<sup>^</sup>)</li> </ul>

<sup>^</sup> w protokole zapisano dowolny preparat szczepionki czterowalentnej standardowej jako komparator dopuszczony w badaniu, jednak z uwagi na duńskie zamówienia publiczne, jedyną stosowaną szczepionką QIV-SD był preparat Influvac Tetra.

Badanie *DANFLU-1* miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki czterowalentnej o zwiększonej zawartości antygeny wirusa grypy (QIV-HD), ze szczepionką czterowalentną o standardowej zawartości antygeny. Ocenianą szczepionką QIV-HD był preparat Efluelda, produkowany przez firmę Sanofi – szczepionka zawierała po 60 µg hemaglutyniny dla danego typu wirusa: dwóch szczepów A oraz dwóch szczepów B, rekomendowanych przez WHO do zastosowania w szczepionkach na sezon grypy 2021/2022. Jako kontrolę przyjęto szczepienie czterowalentną szczepionką o standardowej zawartości hemaglutyniny dla danego szczepu wirusa (15 µg) i w protokole nie ograniczono szczepienia kontrolnego do określonego preparatu – niemniej jednak, z uwagi na specyfikę zamówień publicznych w Danii, w sezonie jedyną stosowaną szczepionką QIV-SD był preparat Influvac Tetra, więc osoby w grupie kontrolnej otrzymywały tylko taką szczepionkę.

## 6.4 Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny skuteczności klinicznej, raportowane w badaniu DANFLU-1. Prezentowane wyniki dotyczyły głównej analizy, w której dane o zdarzeniach zbierano w okresie od 14 dni po szczepieniu do końca okresu obserwacji, uwzględniając tylko pierwsze zdarzenie danego punktu końcowego. Efektywność szczepienia wyznaczano w oparciu o ryzyko względne liczone dla danego punktu końcowego. Dodatkowe analizy wrażliwości raportowane w badaniu, uwzględniające inaczej definiowany okres obserwacji, liczbę zdarzeń oraz modele statystyczne przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. W tabeli zaprezentowano wyniki obliczeń własnych na podstawie surowych danych prezentowanych w publikacji (liczby osób z określonym zdarzeniem), a także efektywność szczepienia (VE) raportowaną przez autorów publikacji (z uwagi na zastosowane w publikacji metody statystyczne, raportowana istotność wyniku mogła różnić się pomiędzy tymi analizami – przyjęto istotność raportowaną w badaniu).

Tabela 28. Wyniki oceny skuteczności szczepienia QIV-HD vs QIV-SD, badanie DANFLU-1.

Punkt końcowy	QIV-HD n/N (%)	QIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc	10/6254 (0,2%)	28/6232 (0,5%)	<b>0,36 (0,17; 0,73)</b> p = 0,0050	<b>0,003 (0,001; 0,005)</b> NNT = 346 (208; 1041) p = 0,0033	<b>64,4 (24,4; 84,6)</b>
Hospitalizacja z powodu choroby oddechowej	24/6254 (0,4%)	40/6232 (0,6%)	<b>0,60 (0,36; 0,99)</b> p = 0,0458	<b>0,003 (0,0001; 0,005)</b> NNT = 388 (197; 13313) p = 0,0435	40,1 (-1,8; 65,5)
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-oddechowej	103/6254 (1,7%)	117/6232 (1,9%)	0,88 (0,67; 1,14) p = 0,3281	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3278	12,1 (-15,5; 33,3)
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-naczyniowej	82/6254 (1,3%)	81/6232 (1,3%)	1,01 (0,74; 1,37) p = 0,9552	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9552	-1,0 (-39,1; 26,6)
Hospitalizacja z powodu COVID-19	15/6254 (0,2%)	12/6232 (0,2%)	1,25 (0,58; 2,66) p = 0,5703	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5694	-24,7 (-191,9; 45,5)
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	513/6254 (8,2%)	550/6232 (8,8%)	0,93 (0,83; 1,04) p = 0,2127	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2126	6,9 (-5,2; 17,6)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	21/6254 (0,3%)	41/6232 (0,7%)	<b>0,51 (0,30; 0,86)</b> p = 0,0120	<b>0,003 (0,001; 0,006)</b> NNT = 311 (176; 1326) p = 0,0105	<b>48,9 (11,5; 71,3)</b>

W większości rozpatrywanych punktów końcowych obserwowano liczbowo wyższą efektywność szczepienia QIV-HD w porównaniu ze szczepieniem QIV-SD. Punkty końcowe, w których odnotowano istotne statystycznie różnice w efektywności szczepienia QIV-HD oraz QIV-SD, to hospitalizacje z powodu grypy lub zapalenia płuc oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Efektywność szczepionki QIV-HD była o 64,4% wyższa niż szczepionki QIV-SD w zakresie ochrony przed hospitalizacją z powodu grypy lub zapalenia płuc: VE = 64,4% (95% CI: 24,4%; 84,6%), natomiast efektywność szczepionki QIV-HD w kontekście zgonu była o 48,9% wyższa niż QIV-SD: VE = 48,9% (95% CI: 11,5%; 71,3%). W przypadku hospitalizacji z powodu choroby oddechowej obserwowano wyższą o 40% efektywność QIV-HD, ale w ocenie autorów różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej (choć były statystycznie znamienne w obliczeniach własnych).

## 6.5 Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu *DANFLU-1* uwzględniano jedynie ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (rozumiane jako zdarzenia prowadzące do hospitalizacji lub zgonu). Zdarzenia te oceniano w okresie do 3 miesięcy po szczepieniu – uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki oceny bezpieczeństwa szczepienia QIV-HD vs QIV-SD, badanie *DANFLU-1*.

Punkt końcowy	QIV-HD n/N (%)	QIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek SAEs	373/6248 (6,0%)	405/6229 (6,5%)	0,92 (0,80; 1,05) p = 0,2194	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2192
SAEs sercowo-naczyniowe	63/6248 (1,0%)	87/6229 (1,4%)	<b>0,72 (0,52; 1,00)</b> <b>p = 0,0476</b>	<b>0,004 (0,0001; 0,008)</b> <b>NNT = 258 (130; 17017)</b> <b>p = 0,0466</b>
SAEs oddechowe	24/6248 (0,4%)	26/6229 (0,4%)	0,92 (0,53; 1,60) p = 0,7687	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7686
SAEs żołądkowo-jelitowe	23/6248 (0,4%)	24/6229 (0,4%)	0,96 (0,54; 1,69) p = 0,8756	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8756
SAEs związane z zakażeniami	22/6248 (0,4%)	19/6229 (0,3%)	1,15 (0,63; 2,13) p = 0,6461	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6458
SAEs związane z urazami	94/6248 (1,5%)	98/6229 (1,6%)	0,96 (0,72; 1,27) p = 0,7549	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,7549
SAEs prowadzące do zgonu	8/6248 (0,1%)	13/6229 (0,2%)	0,61 (0,25; 1,48) p = 0,2766	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2719
Reakcje nadwrażliwości klasyfikowane jako SAEs	1/6248 (0,0%)	4/6229 (0,1%)	0,25 (0,03; 2,23) p = 0,2139	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1789

W większości ocenianych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami szczepienia, co świadczyło o podobnym bezpieczeństwie stosowania

szczepionki QIV-HD oraz szczepionki QIV-SD. Jedyne istotne różnice obserwowano w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych, które było mniejsze u osób szczepionych szczepionką QIV-HD w porównaniu ze szczepionką QIV-SD: RR = 0,72 (95% CI: 0,52; 1,00), p = 0,0476, NNT = 258 (95% CI: 130; 17 017).

## 7 Skuteczność kliniczna szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD – badania z randomizacją

### 7.1 Opis metodyki włączonych badań

W celu oceny skuteczności klinicznej szczepionek trójwalentnych o wysokiej zawartości antygenu wirusa grypy (TIV-HD) w porównaniu do standardowych szczepionek trójwalentnych (TIV-SD) na podstawie badań z randomizacją, w analizie uwzględniono cztery próby kliniczne: *DiazGranados 2013*, *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018*. W przypadku badania *DiazGranados 2014* uwzględniono kilka publikacji, prezentujących różne wyniki badania: *DiazGranados 2014* (główna publikacja prezentująca wyniki badania + protokół), *DiazGranados 2015* (wyniki analiz w podgrupach wyróżnionych w zależności od wieku, obecności chorób współistniejących zwiększających ryzyko powikłań grypy oraz stanów związanych z zespołem słabości [*frailty*]) oraz *DiazGranados 2015a* (wyniki analiz dodatkowych przedstawiających wyniki efektywności TIV-HD w porównaniu do TIV-SD w zapobieganiu hospitalizacji oraz ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych o możliwym związku z grypą). Również badanie *Gravenstein 2017* przedstawiono w kilku publikacjach: *Gravenstein 2016* (protokół badania), *Gravenstein 2017* (główne wyniki badania) oraz *Saade 2022* (analiza post-hoc: ocena hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych).

Podsumowanie metodyki odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Charakterystyka metodyki badań RCT uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej szczepienia TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>DiazGranados 2013</i>	<i>superiority</i>	IIA/5	Skuteczność: do 30 kwietnia 2010 roku (sezon 2009/2010) Immunogenność: 28 dni po szczepieniu Bezpieczeństwo: do 180 dni po szczepieniu	tak	TIV-HD vs TIV-SD: 6 108 vs 3 050	FAS, PPAS	99 w USA	Sanofi Pasteur
<i>DiazGranados 2014</i>	<i>superiority</i>	IIA/5	Skuteczność: do 30 kwietnia każdego	tak	TIV-HD vs TIV-SD: 15 990 vs 15 993	FAS, PPAS	126 w USA i Kanadzie	Sanofi Pasteur

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
			roku końącego dany sezon grypy (2011/2012 oraz 2012/2013)					
<i>Gravenstein 2017</i>	<i>superiority</i>	IIA/3	1 listopada 2013 – 31 maja 2014	tak	TIV-HD vs TIV-SD: 26 639 vs 26 369	ITT (MDS), FFS	823 w USA	Sanofi Pasteur
<i>Gravenstein 2018</i>	<i>superiority</i>	IIA/3	Listopad 2012 – marzec 2013	nie	TIV-HD vs TIV-SD: 1 461 vs 1 496	ITT	38 ośrodków w USA	Sanofi Pasteur

Badania *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014* były klasycznymi badaniami z randomizacją, w których uczestników randomizowano do szczepienia TIV-HD lub TIV-SD. Z kolei, próby *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* były randomizowanymi badaniami klastrowymi, gdzie randomizacji do określonych grup szczepienia poddawano całe ośrodki, a następnie porównywano uczestników otrzymujących dane szczepienie w ramach przydzielonego ośrodka. Większość uwzględnionych badań oceniała uczestników w jednym sezonie grypy: *DiazGranados 2013* w sezonie 2009/2010, *Gravenstein 2017* w sezonie 2013/2014, natomiast *Gravenstein 2018* – w sezonie 2012/2013. Jedynie próba *DiazGranados 2014* oceniała szczepienia w trakcie 2 sezonów grypy: 2011/2012 oraz 2013/2013. Wszystkie odnalezione próby były badaniami wieloośrodkowymi, sponsorowanymi przez firmę Sanofi Pasteur. Uwzględniane badania oceniały liczne grupy uczestników, od kilku tysięcy w badaniu *Gravenstein 2018*, do kilkudziesięciu w *Gravenstein 2017*. Łącznie ocenie poddano ponad 97 tyś. uczestników.

W badaniu *DiazGranados 2013* oceniano skuteczność kliniczną szczepienia, immunogenność oraz bezpieczeństwo – z uwagi na fakt, że w niniejszej analizie ocena szczepionek trójwalentnych stanowiła uzupełnienie głównej analizy szczepionek czterowalentnych i miała służyć jedynie poszerzeniu informacji o skuteczności szczepienia wysokodawkowego nad szczepieniem standardową dawką, w analizie uwzględniono jedynie punkty oceny dotyczące skuteczności klinicznej. W próbie *DiazGranados 2013* w ramach skuteczności klinicznej oceniono laboratoryjnie potwierdzone zakażenie wirusem grypy (potwierdzenie w hodowli lub badaniem PCR).

W ramach badania *DiazGranados 2014* również oceniano skuteczność, bezpieczeństwo oraz immunogenność szczepienia TIV-HD w porównaniu ze szczepieniem TIV-SD i w ramach analizy danych z tego badania wykorzystano jedynie ocenę skuteczności. W ramach oceny skuteczności, w badaniu oceniano głównie częstość występowania potwierdzonego laboratoryjnie zakażenia wirusem grypy (hodowla,

badanie PCR, lub obie te metody) w związku ze stwierdzeniem określonej protokołem choroby grypopodobnej. W badaniu oceniano również różne zdarzenia występujące w ciągu 30 dni od potwierdzonego zakażenia wirusem grypy: zapalenie płuc, choroby sercowo-oddechowe, hospitalizacje, nieplanowane wizyty lekarskie oraz zużycie leków, i w ramach oceny tych punktów również wyznaczano efektywność szczepienia. Dodatkowo, analizowano różne warianty laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia wirusem grypy.

W badaniach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* oceniano jedynie skuteczność szczepienia. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Gravenstein 2017* była hospitalizacja z powodu choroby oddechowej lub grypopodobnej, wśród uczestników uwzględnionych w planach Medicare A oraz B (plany „*fee-for-service*”, czyli finansowane w ramach modelu „płatność za usługę”, populacja określana skrótem FFS), a także hospitalizacja bez względu na przyczynę w szerszej populacji (określanej skrótem MDS, ang. *minimum dataset*, obejmującą populację planów Medicare w różnych modelach finansowania, nie tylko FFS). Dodatkowo oceniano również zgony z jakiegokolwiek przyczyny oraz zmniejszenie codziennej aktywności uczestnika (pogorszenie o przynajmniej 4 punkty codziennej aktywności w skali ADL). W badaniu *Gravenstein 2018* z kolei analizowano hospitalizacje bez względu na przyczynę, zgony bez względu na przyczynę oraz pogorszenie o przynajmniej 4 punkty codziennej aktywności w skali ADL.

Ogółem, w analizie skuteczności klinicznej (efektywności szczepionki) w badaniach *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014* posłużono się podobnymi metodami statystycznymi. Względna efektywność szczepionek obliczano jako  $1 - RR$  (ryzyko względne wystąpienia danego zdarzenia w analizowanych grupach), wyrażając wynik w procentach. Przedział ufności dla tak obliczonej miary efektu wyznaczano przy użyciu dokładnej metody Cloppera-Pearsona dla dwumianowej proporcji, warunkowanej całkowitą liczbą obserwowanych zdarzeń. W obu badaniach wyróżniono dwie analizowane populacje: pełna populacja (FAS, ang. *full analysis set*), obejmującą uczestników poddanych randomizacji, którzy otrzymali szczepionkę w ramach badania, oraz populację analizowaną zgodnie z protokołem (PPAS, ang. *per-protocol analysis set*), którą z kolei zdefiniowano jako uczestników spełniających wszystkie przyjęte w badaniu kryteria włączenia/wykluczenia, otrzymali szczepionkę do której zostali przypisani w wyniku randomizacji, którzy mieli przynajmniej jedną ocenę po 28 dniach od szczepienia, nie otrzymali innej szczepionki przeciw grypie w okresie od szczepienia do końca okresu obserwacji, oraz którzy nie mieli żadnych dodatkowych odstępstw od protokołu badania, które mogłyby zakłócać jego wyniki. W ocenie skuteczności uczestników analizowano zgodnie z zasadą ITT, czyli dany uczestnik był uwzględniany w ramach grupy, do której był przydzielany, a nie według faktycznie otrzymanego szczepienia.



W badaniach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* jako miarę efektu pomiędzy grupami obliczano stosunek częstości występowania zdarzeń w tych grupach (ang. *rate ratio*), wyznaczając te wielkości w dopasowanych modelach regresji Poissona. W przypadku oceny zgonów w ramach tych badań, zdarzenia analizowano w modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Autorzy badań nie przedstawili efektywności szczepionki w postaci procentowej, ale na potrzeby niniejszej analizy (celem porównania z aktywnością szczepienia raportowaną w innych badaniach) przeliczono raportowany efekt według wzoru  $VE = (1 - \text{rate ratio}) \times 100$ .

W każdym z analizowanych badań raportowano przepływ pacjentów – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Przepływ pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu skuteczności szczepienia TIV-HD vs TIV-SD.

Etap badania	DiazGranados 2013	DiazGranados 2014	Gravenstein 2017	Gravenstein 2018
Randomizacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ łącznie: 9 172</li> <li>▪ TIV-HD: 6 117</li> <li>▪ TIV-SD: 3 055</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ łącznie: 31 989</li> <li>▪ TIV-HD: 15 991</li> <li>▪ TIV-SD: 15 998</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ łącznie: 823 domy opieki</li> <li>▪ TIV-HD (TIV-SD dla personelu): 193 domy opieki, 21 926 pacjentów</li> <li>▪ TIV-HD (standardowa opieka dla personelu): 216 domów opieki, 24 319 pacjentów</li> <li>▪ TIV-SD (TIV-SD dla personelu): 226 domy opieki, 25 961 pacjentów</li> <li>▪ TIV-SD (standardowa opieka dla personelu): 188 domów opieki, 20 063 pacjentów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ łącznie: 38 domów opieki               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci pozostający przy życiu 1 października 2012: 4438</li> <li>• Pacjenci pozostający przy życiu w wieku <math>\geq 65</math> lat: 3784</li> <li>• Pacjenci pozostający przy życiu, w wieku <math>\geq 65</math> lat, z długoterminowym pobytem w domu opieki: 2957</li> </ul> </li> </ul>
Pacjenci ostatecznie uwzględnieni w ocenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIV-HD FAS (ITT): 6107               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 nie otrzymało szczepienia</li> </ul> </li> <li>▪ TIV-HD PPAS: 6013               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 nie otrzymało szczepienia zgodnie z randomizacją</li> <li>• 12 nie spełniło wszystkich kryteriów włączenia/wykluczenia</li> <li>• 45 nie miało przynajmniej 1 kontaktu w ramach monitorowania po szczepieniu</li> <li>• 20 otrzymało inną szczepionkę przeciw grypie w trakcie okresu obserwacji</li> <li>• 16 inne przyczyny</li> </ul> </li> <li>▪ TIV-SD FAS (ITT): 3051               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 nie otrzymały szczepienia</li> </ul> </li> <li>▪ TIV-SD PPAS: 3008</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIV-HD FAS (ITT): 15990               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 nie otrzymał szczepienia</li> </ul> </li> <li>▪ TIV-HD PPAS: 15892               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 nie otrzymało szczepienia zgodnie z randomizacją</li> <li>• 10 nie spełniło wszystkich kryteriów włączenia/wykluczenia</li> <li>• 57 nie miało przynajmniej 1 kontaktu w ramach monitorowania po szczepieniu</li> <li>• 16 otrzymało inną szczepionkę przeciw grypie w trakcie okresu obserwacji</li> <li>• 7 inne przyczyny</li> </ul> </li> <li>▪ TIV-SD FAS (ITT): 15993               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 nie otrzymało szczepienia</li> </ul> </li> <li>▪ TIV-SD PPAS: 15911</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIV-HD (TIV-SD dla personelu): 12542 (9384 wykluczono z powodu krótkoterminowego pobytu lub zbyt niskiego wieku)</li> <li>▪ TIV-HD (standardowa opieka dla personelu): 14097 (10222 wykluczono z powodu krótkoterminowego pobytu lub zbyt niskiego wieku)</li> <li>▪ TIV-SD (TIV-SD dla personelu): 14783 (11178 wykluczono z powodu krótkoterminowego pobytu lub zbyt niskiego wieku)</li> <li>▪ TIV-SD (standardowa opieka dla personelu): 11586 (8477 wykluczono z powodu krótkoterminowego pobytu lub zbyt niskiego wieku)</li> <li>▪ Ostateczne liczebności grup TIV-HD i TIV-SD:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• TIV-HD MDS: 26639</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci w grupie TIV-HD: 1 461</li> <li>▪ Pacjenci w grupie TIV-SD: 1 496</li> </ul>

Etap badania	DiazGranados 2013	DiazGranados 2014	Gravenstein 2017	Gravenstein 2018
	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 nie otrzymało szczepienia zgodnie z randomizacją</li> <li>4 nie spełniło wszystkich kryteriów włączenia/wykluczenia</li> <li>23 nie miało przynajmniej 1 kontaktu w ramach monitorowania po szczepieniu</li> <li>8 otrzymało inną szczepionkę przeciw grypie w trakcie okresu obserwacji</li> <li>6 inne przyczyny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 nie otrzymało szczepienia zgodnie z randomizacją</li> <li>7 nie spełniło wszystkich kryteriów włączenia/wykluczenia</li> <li>36 nie miało przynajmniej 1 kontaktu w ramach monitorowania po szczepieniu</li> <li>20 otrzymało inną szczepionkę przeciw grypie w trakcie okresu obserwacji</li> <li>9 inne przyczyny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TIV-HD FFS:19127 (wykluczono 7512 osób uwzględnionych w planach Medicare innych niż FFS)</li> <li>TIV-SD MDS: 26369</li> <li>TIV-SD FFS:19129 (wykluczono 7240 osób uwzględnionych w planach Medicare innych niż FFS)</li> </ul>	
Przedwczesne zakończenie badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIV-HD: 411 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 208 utrata z obserwacji</li> <li>• 60 nieprzestrzeganie protokołu badania</li> <li>• 107 wycofanie zgody na udział w badaniu</li> <li>• 36 SAEs</li> <li>• 0 inne AEs</li> </ul> </li> <li>▪ TIV-SD: 215 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 103 utrata z obserwacji</li> <li>• 27 nieprzestrzeganie protokołu badania</li> <li>• 66 wycofanie zgody na udział w badaniu</li> <li>• 17 SAEs</li> <li>• 2 inne AEs</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIV-HD: 734 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 252 utracono z obserwacji</li> <li>• 167 z powodu złamania protokołu badania</li> <li>• 210 wycofanie zgody</li> <li>• 102 SAEs</li> <li>• 3 inne AEs</li> </ul> </li> <li>▪ TIV-SD: 788 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 280 utracono z obserwacji</li> <li>• 195 z powodu złamania protokołu badania</li> <li>• 206 wycofanie zgody</li> <li>• 106 SAEs</li> <li>• 1 inne AEs</li> </ul> </li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci cenzorowani w ocenie, grupy TIV-HD: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak oceny ADL: 251</li> <li>• Zgon: 192</li> <li>• Hospitalizacja i brak wypisu w okresie obserwacji: 31</li> <li>• Wypisanie z domu opieki: 16</li> <li>• Brak danych (MDS) po interwencji: 13</li> </ul> </li> <li>▪ Pacjenci cenzorowani w ocenie, grupy TIV-SD: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak oceny ADL: 278</li> <li>• Zgon: 207</li> <li>• Hospitalizacja i brak wypisu w okresie obserwacji: 47</li> <li>• Wypisanie z domu opieki: 19</li> <li>• Brak danych (MDS) po interwencji: 7</li> </ul> </li> </ul>

W badaniach *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014* randomizacji poddano bezpośrednio pacjentów do grupy TIV-HD oraz TIV-SD – w badaniu *DiazGranados 2013* w stosunku 2:1, natomiast w badaniu *DiazGranados 2014* – w stosunku 1:1. W badaniach rozróżniano dwie grupy pacjentów: FAS (ang. *full analysis set*, analizowana zgodnie z podejściem ITT), w której uwzględniono osoby poddane randomizacji otrzymujące jakiegokolwiek szczepienie stosowane w ramach badania, oraz grupę *per-protocol* (określana jako PPAS, ang. *per-protocol analysis set*), obejmującą pacjentów poddanych randomizacji:

- spełniających wszystkie przyjęte kryteria włączenia/wykluczenia
- otrzymujących szczepienie zgodnie z wcześniejszym przydzieleniem do danej grupy szczepienia
- z przynajmniej jednym udanym kontaktem w ramach obserwacji po 28 dniu od szczepienia
- bez otrzymania innej szczepionki przeciw grypie w okresie obserwacji
- bez odstępstw od protokołu badania, które w ocenie badaczy mogły zaburzać wyniki oceny

Ogółem, randomizacji w próbie *DiazGranados 2013* poddano 9172 osoby: 6117 do grupy TIV-HD oraz 3055 do grupy TIV-SD. Ostatecznie, w ramach populacji FAS w ocenie uwzględniono 6107 osób w grupie TIV-HD (10 osób nie otrzymało żadnego szczepienia) oraz 3051 w grupie TIV-SD (4 osób nie otrzymało żadnego szczepienia). W ramach populacji PPAS uwzględniono 6013 oraz 3008 osób odpowiednio w grupach TIV-HD oraz TIV-SD (szczegółowe liczby pacjentów wykluczonych z analizy w tej populacji przedstawiono w tabeli powyżej). W badaniu *DiazGranados 2013* przedwczesne zakończenie badania stwierdzono u 411 (6,7%) chorych z grupy TIV-HD oraz u 215 (7,0%) z grupy TIV-SD, przy czym najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia badania w obu grupach była utrata chorych z obserwacji: 208 (3,4%) w grupie TIV-HD oraz 103 (3,4%) w grupie TIV-SD.

W badaniu *DiazGranados 2014* randomizacji ogółem poddano 31989 osób: 15991 w grupie TIV-HD oraz 15998 w grupie TIV-SD. W ramach populacji FAS uwzględniono 15990 osób (1 nie otrzymała szczepienia) w grupie TIV-HD oraz 15993 (5 osób nie otrzymało szczepienia) w grupie TIV-SD. Z kolei, w populacjach PPAS uwzględniono 15892 oraz 15911 osób odpowiednio w grupach TIV-HD oraz TIV-SD (szczegółowe liczby osób wykluczone w tej populacji z danej przyczyny podsumowano w tabeli powyżej). W badaniu ocenę zakończyło przedwcześnie 734 (4,6%) chorych w grupie TIV-HD oraz 788 (4,9%) w grupie TIV-SD – podobnie jak w badaniu *DiazGranados 2013*, najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu była utrata chorych z obserwacji, która dotyczyła 252 (1,6%) oraz 280 (1,8%) chorych odpowiednio z grup TIV-HD vs TIV-SD.

W badaniach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* randomizację prowadzono na poziomie domów opieki, które stanowiły klastry w obrębie których wszyscy kwalifikujący się pacjenci otrzymywali

szczepienie zgodnie z losowym przydzieleniem ośrodka. Ogółem, randomizacji poddano 823 domy opieki w badaniu *Gravenstein 2017* oraz 38 w ramach badania *Gravenstein 2018* – znacznie mniejsza liczba ośrodków randomizowanych w badaniu *Gravenstein 2018* wynikała z faktu, że badanie miało charakter eksploracyjny (*feasibility study*) i miało na celu określenie możliwości prowadzenia badania tego typu (randomizowane badanie klastrowe). W badaniu *Gravenstein 2017* domy randomizowano w sumie do 4 różnych grup: szczepienia TIV-HD z jednoczesnym szczepieniem personelu i brakiem szczepienia personelu, oraz do analogicznych grup ze szczepionką TIV-SD, ale pacjentów rozpatrywano już w kontekście otrzymania szczepionek TIV-HD lub TIV-SD. W obu badaniach wyróżniono populację analizowanych pacjentów określaną jako MDS (ang. *minimum data set*), która obejmowała osoby posiadające komplet danych odnośnie określonych parametrów pacjenta (około 400 elementów, obejmujących różne aspekty zdrowia osób przebywających w domach opieki społecznej – dane dla tej bazy wprowadzono w momencie umieszczenia osoby w domu opieki, a następnie aktualizowano kwartalnie). Dodatkowo, w badaniu *Gravenstein 2017* wyróżniono również populację opisywaną jako FFS (ang. *fee for service*), stanowiącą podgrupę chorych z populacji MDS, którzy byli uwzględnieni w planie Medicare w programach rozliczanych na zasadzie „płatność za usługę” (*fee for service*). Po wyselekcjonowaniu z randomizowanych ośrodków osób w wieku 65 lat lub więcej, pozostających w domu opieki przez dłuższy czas (przynajmniej 90 dni), w badaniu *Gravenstein 2017* uwzględniono 26639 pacjentów w populacji MDS otrzymującej szczepionkę TIV-HD, oraz 26369 osób w populacji MDS otrzymujących szczepienie TIV-SD – analogiczne liczebności w badaniu *Gravenstein 2018* wynosiły 1461 oraz 1496 osób (TIV-HD vs TIV-SD). Po wykluczeniu osób z ubezpieczeniem Medicare na zasadach innych niż FFS, w badaniu *Gravenstein 2017* uwzględniono 19127 osób otrzymujących szczepionkę TIV-HD oraz 19129 otrzymujących szczepienie TIV-SD (populacja FFS). W próbie *Gravenstein 2017* nie podano dodatkowych informacji o zakończeniu przedwcześnie obserwacji wśród uwzględnionych pacjentów, natomiast w próbie *Gravenstein 2018* podano informacje o pacjentach cenzorowanych w ocenie – najczęściej cenzorowanie wynikało z braku oceny ADL (251 [17,2%] vs 278 [18,6%] osób, TIV-HD vs TIV-SD) oraz zgonu pacjenta (192 [13,1%] vs 207 [13,8%] osób, TIV-HD vs TIV-SD).

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w analizowanych badaniach przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 32. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniach *DiazGranados 2013*, *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2018* oraz *Gravenstein 2017* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b><i>DiazGranados 2014</i></b>						
Ocena występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej przez dowolny typ wirusa grypy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena występowania hospitalizacji w ciągu 30 dni od wystąpienia laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej przez dowolny typ wirusa grypy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b><i>DiazGranados 2013</i></b>						
Ocena występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej przez dowolny typ wirusa grypy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b><i>Gravenstein 2018</i></b>						
Hospitalizacje z powodu choroby układu oddechowego lub choroby grypopodobnej (populacja FFS)	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Hospitalizacje z powodu choroby układu oddechowego lub choroby grypopodobnej (populacja MDS)	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
<b><i>Gravenstein 2017</i></b>						
Hospitalizacja (z dowolnej przyczyny)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zgony (w ośrodku)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W badaniach *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014* przeprowadzono randomizację blokową do dwóch grup (TIV-HD vs TIV-SD) z wykorzystaniem interaktywnego systemu sieciowego (IWRS). W próbach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* randomizacja w klastrach została przeprowadzona przez niezależnego statystyka -każdy dom opieki włączony do wymienionych badań traktowano jako osobny klaster a w procesie randomizacji odpowiednie ośrodki randomizowano do grup wyodrębnionych w zależności od dawki szczepionki stosowanej u rezydentów (TIV-HD vs TIV-SD) oraz do grup wyróżnionych w zależności od dodatkowego szczepienia oferowanego personelowi (tak vs nie) z równym prawdopodobieństwem przypisania do każdej z czterech grup. Charakterystyki wyjściowe uczestników badań *DiazGranados 2013*, *DiazGranados 2014* oraz *Gravenstein 2017* były zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami. Jedynie w badaniu *Gravenstein 2018* autorzy zwrócili uwagę na różnice pomiędzy grupami (odnotowano częstsze występowanie niektórych chorób współistniejących w grupie TIV-HD oraz

częstsze występowanie hospitalizacji przed okresem obserwacji w badaniu w grupie TIV-SD). Jednak nie podano informacji, czy odnotowane różnice są istotne statystycznie. Autorzy oceniali również charakterystyki wyjściowe ośrodków włączonych do badania i nie odnotowali istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ocenianych parametrów. Liczba włączonych ośrodków i rezydentów była niewielka, zdecydowanie poniżej liczebności zaplanowanej przez autorów badania. W związku z powyższym oraz z prawidłowo przeprowadzonym i opisanym procesem randomizacji należy stwierdzić, że odnotowane różnice mogą być przypadkowe, nie wskazują na zaburzenie procesu randomizacji. Ogółem ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione jako niskie we wszystkich ocenianych badaniach.

W badaniach *DiazGranados 2014* i *DiazGranados 2013* zastosowano podwójne zaślepienie obejmujące uczestników badania, badaczy oraz personel ze strony sponsora. Analizy przeprowadzono zgodnie z podejściem ITT, ocenianą populację stanowili pacjenci, którzy otrzymali szczepienie analizowani w grupach, do których zostali przypisani w procesie randomizacji. Ryzyko błędu wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w wymienionych badaniach oceniono na niskie. W badaniach *Gravenstein 2017* i *Gravenstein 2018* nie zaślepiono uczestników badania oraz personelu włączonych ośrodków z przyczyn praktycznych i/lub etycznych. W analizach na poziomie uczestników zastosowano podejście ITT (W ocenie uwzględniono wszystkich uczestników badania bez względu na to, czy rzeczywiście otrzymali szczepienie i oceniano ich w grupie, do której zostali przypisani w procesie randomizacji). W próbie *Gravenstein 2018* autorzy nie podali informacji, aby odnotowano odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji i ryzyko błędu wynikającego z odstępstw od zaplanowanej interwencji oceniano na niskie. W próbie *Gravenstein 2017* odnotowano odstępstwa od odstępstwa od zaplanowanych interwencji (w kilku ośrodkach nie zaszczepiono uczestników dostarczono szczepionką, w jednym przypadku dostarczono szczepionkę niezgodnie z przypisaniem w procesie randomizacji), jednak stwierdzono to w nielicznych przypadkach i związku z czym jest mało prawdopodobne, aby mogły mieć istotny wpływ na wynik. Niemniej jednak, ryzyko błędu wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w badaniu *Gravenstein 2017* oceniono na średnie.

W badaniach *DiazGranados 2013* i *DiazGranados 2014* w przeprowadzono analizy zgodnie z podejściem ITT, uwzględniając wszystkich uczestników poddanych randomizacji, którzy otrzymali szczepienie (odsetki uczestników uwzględnionych w analizach były wysokie, w obu badaniach wynosiły ponad 99,8%). W badaniach *Gravenstein 2017* i *Gravenstein 2018* przeprowadzono analizy zgodnie z podejściem ITT – uwzględniono wszystkich uczestników przypisanych do grup w procesie randomizacji (w wymienionych badaniach przeprowadzono randomizację w klastrach a uczestnikami badania byli rezydenci włączonych

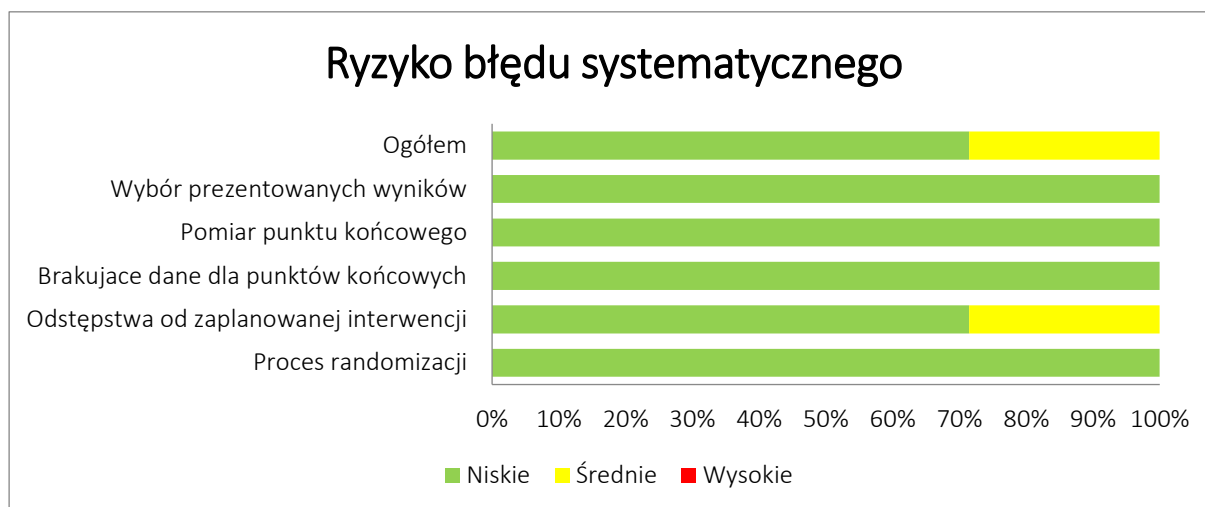
domów opieki w wieku  $\geq 65$  lat przebywający w ośrodku długoterminowo). Ogółem ryzyko błędu wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego we wszystkich analizowanych badaniach zostało ocenione jako niskie.

W badaniach *DiazGranados 2013* i *DiazGranados 2014* do ocenianych punktów końcowych należało występowanie laboratoryjnie potwierdzonej grypy oraz występowanie hospitalizacji, opierające się na zdefiniowanych w protokole definicjach klinicznych oraz wynikach pomiarów laboratoryjnych. W obu badaniach oceny dokonywał badacz objęty zaślepieniem. W badaniach *Gravenstein 2017* i *Gravenstein 2018* ocenę analizowanych punktów końcowych (hospitalizacje z powodu choroby układu oddechowego, hospitalizacje z dowolnej przyczyny, zgony) prowadzono na podstawie danych odnotowanych w Minimalnym Zestawie Danych (MDS) lub dokumentacji prowadzonej w związku z ubezpieczeniem., których implementacja była wymagana dla wszystkich ocenianych uczestników. W wymienionych badaniach ocena również została prowadzona przez analityka objętego zaślepieniem na czas prowadzonych analiz. W związku z tym ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie we wszystkich analizowanych badaniach.

W badaniach *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017* i *Gravenstein 2018* analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej. W badaniu *DiazGranados 2013* oceniano drugorzędowy punkt końcowy (zgodnie z planem analizy). Z uwagi na przedwczesne zakończenie badania i brak odnotowanych przypadków wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego był to praktycznie jedyny punkt końcowy, dla którego odnotowano wystąpienie zdarzeń i na podstawie którego oceniano skuteczność kliniczną analizowanych szczepionek, w związku z czym dany wynik nie został wybrany na podstawie jego korzystnej wartości a jedynie dostępności. Ogółem, ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich ocenianych badań.



Wykres 21. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *DiazGranados 2013*, *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018*.



## 7.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej podsumowano kryteria włączenia i wykluczenia, które zastosowano w badaniach z randomizacją włączonych do oceny skuteczności klinicznej wysokodawkowych szczepionek (TIV-HD) w porównaniu ze szczepionkami standardowymi (TIV-SD).

Tabela 33. Kryteria selekcji uczestników w badaniach uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>DiazGranados 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby w wieku <math>\geq 65</math> lat w stabilnym stanie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby obłożnie chore</li> <li>▪ Osoby ubezwłasnowolnione</li> <li>▪ Zespół Guillan- Barré w wywiadzie</li> <li>▪ Ogólnoustrojowa nadwrażliwość lub zagrażająca życiu reakcja na szczepionkę ocenianą w badaniu (Fluzone) lub na jej składniki</li> <li>▪ Rozpoznane lub podejrzewane zakażenie lub seropozytywność: HIV, HBV lub HCV</li> <li>▪ Nadużywanie alkoholu lub uzależnienie od narkotyków mogące zakłócić przestrzeganie wizyt i procedur określonych w badaniu</li> <li>▪ Otępienie lub zaburzenia funkcji poznawczych mogące zakłócić przestrzeganie wizyt i procedur określonych w badaniu</li> <li>▪ Udział w innym eksperymentalnym badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania oraz w trakcie badania</li> <li>▪ Szczepienie przeciw grypie w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>▪ Otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>DiazGranados 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 65</math> lat</li> <li>▪ Brak choroby o ostrym przebiegu (umiarkowanej lub ciężkiej)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Małopłytkowość, zaburzenia krzepnięcia krwi lub stosowanie antykoagulantów stanowiące przeciwwskazanie do szczepienia domięśniowego</li> <li>▪ Zespół Guillan-Barré w wywiadzie</li> <li>▪ Ogólnoustrojowa nadwrażliwość lub zagrażająca życiu reakcja na szczepionkę ocenianą w badaniu lub na jej składniki</li> <li>▪ Szczepienie przeciw grypie w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>▪ Małopłytkowość, zaburzenia krzepnięcia krwi lub stosowanie antykoagulantów stanowiące przeciwwskazanie do szczepienia domięśniowego</li> <li>▪ Ołężenie, zaburzenia funkcji poznawczych, nadużywanie alkoholu lub uzależnienie od narkotyków mogące zakłócić przestrzeganie wizyt i procedur określonych w badaniu</li> <li>▪ Udział w innym eksperymentalnym badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania oraz w czasie badania</li> <li>▪ Osoby biorące udział w badaniu (badacze) lub osoby przez nie zatrudnione, lub będące bliskimi członkami rodziny lub osoby ubezwłasnowolnione</li> </ul>
<i>Gravenstein 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Kryteria włączenia klastra:</b> domy opieki w odległości do 50 mil od miasta monitorującego zakażenia grypy w ramach CDC</li> <li>▪ <b>Kryteria włączenia uczestników:</b> beneficjenci programu Medicare przebywający w kwalifikowanym do badania ośrodku przez <math>\geq 90</math> dni przed dostarczeniem szczepionek, wiek <math>\geq 65</math> lat, ocena w sezonie 2013-2014</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Kryteria wykluczenia klastra:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• systematyczne szczepienie chorych szczepionką wysokodawkową w poprzednim sezonie</li> <li>• <math>&lt; 50</math> rezydentów pozostających w ośrodku przez dłuższy czas (<math>\geq 90</math> dni)</li> <li>• <math>&lt; 80\%</math> rezydentów pozostających w ośrodku przez dłuższy czas (<math>\geq 90</math> dni), w wieku <math>\geq 65</math> lat</li> <li>• ośrodek o charakterze szpitala</li> <li>• brak zgłaszania danych MDS (<i>minimum data set</i>)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Kryteria wykluczenia uczestników:</b> nie przedstawiono</li> </ul>
<i>Gravenstein 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Kryteria włączenia klastra:</b> domy opieki w odległości do 50 mil od miasta monitorującego zakażenia grypy w ramach CDC</li> <li>▪ <b>Kryteria włączenia uczestników:</b> beneficjenci programu Medicare przebywający w kwalifikowanym do badania ośrodku przez <math>\geq 90</math> dni przed dostarczeniem szczepionek, wiek <math>\geq 65</math> lat, ocena w sezonie 2012-2013</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Kryteria wykluczenia klastra:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Szczepienie wszystkich chorych w ośrodku szczepionką wysokodawkową</li> <li>• <math>&lt; 50</math> rezydentów pozostających w ośrodku przez dłuższy czas (<math>\geq 90</math> dni)</li> <li>• <math>&gt; 50\%</math> rezydentów z krótkim czasem pobytu (<math>&lt; 90</math> dni)</li> <li>• <math>&lt; 80\%</math> rezydentów w wieku <math>\geq 65</math> lat</li> <li>• ośrodek o charakterze szpitala</li> <li>• brak zgłaszania danych MDS (<i>minimum data set</i>)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Kryteria wykluczenia uczestników:</b> nie przedstawiono</li> </ul>

Ogółem, w analizowanych badaniach uwzględniono osoby w wieku przynajmniej 65 lat, z dobrym stanem zdrowia, które mogły zostać zaszczepione ocenianymi preparatami. Kryteria włączenia i wykluczenia były podobne w obu badaniach RCT *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014* – podobnie, zbliżone kryteria obserwowano pomiędzy badaniami *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018*, które charakteryzowały się podobną metodyką (badania RCT klastrowe).

W badaniach *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014* wykluczono osoby obłożnie chore, ubezwłasnowolnione, lub z przypadkami zespołu Guillan-Barré w wywiadzie; osoby kwalifikowane nie mogły mieć również rozpoznanego (lub podejrzanego) zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV. W badaniach nie uwzględniono również osób ze znaną nadwrażliwością na oceniane w badaniu szczepionki (lub ich składniki), oraz uczestników, u których wystąpiły reakcje zagrażające życiu po wcześniejszym szczepieniu. Wykluczano uczestników otrzymujących szczepienie przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed badaniem, a w próbie *DiazGranados 2013* dodatkowo wykluczono chorych szczepionych jakąkolwiek szczepionką w ciągu 4 tygodni przed badaniem. W obu badaniach pacjenci uczestniczący w innym eksperymentalnym badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni przed badaniem lub w jego trakcie, byli wykluczani. Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, a także sprawność umysłową (jak otępienie lub zaburzenia funkcji poznawczych), które mogły wpływać na możliwość przestrzegania wizyt oraz procedur stosowanych w badaniu, stanowiły kryterium wykluczenia w obu próbach *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014*. Z uwagi na sposób podania szczepionki (domięśniowo), wykluczono osoby z małopłytkowością lub zaburzeniami krzepnięcia krwi, lub otrzymujących antykoagulanty – czyli uczestników z przeciwwskazaniami do szczepienia domięśniowego.

W badaniach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia zarówno na poziomie klastru (domu opieki społecznej uwzględnianego w analizie), jak i na poziomie uczestników. Ogółem, w analizie uwzględniano te domy opieki społecznej, które znajdowały się w odległości do 50 mil od miasta prowadzącego monitoring grypy w ramach organizacji CDC (ang. *CDC FLU reporting city*). Wykluczano z kolei domy opieki, które stosowały systematycznie szczepionkę wysokodawkową u większości osób, miały charakter placówki szpitalnej, lub nie zgłaszały danych MDS (ang. *minimum data set*). W badaniach wymagano również, by włączane domy opieki uwzględniały odpowiednią liczbę uczestników z długim czasem pobytu ( $\geq 90$  dni) – w obu badaniach wykluczono ośrodki z liczbą długoterminowych rezydentów poniżej 50, a w próbie *Gravenstein 2018* dodatkowo zaznaczono, że wykluczano ośrodki, gdzie ponad połowa rezydentów przebywała w ośrodku krócej niż 90 dni. W analizowanych badaniach wykluczono również ośrodki z odsetkiem rezydentów w wieku przynajmniej 65 lat mniejszym niż 80%. Kryteriami włączenia indywidualnych uczestników w obu badaniach był wiek przynajmniej 65 lat, status beneficjenta programu Medicare, oraz długoterminowe (przez przynajmniej 90 dni) przebywanie w uwzględnianym domu opieki. Nie przedstawiono dodatkowych kryteriów wykluczenia dla indywidualnych uczestników.

## 7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano charakterystyki wyjściowe uczestników, które były raportowane w przynajmniej 2 spośród ocenianych badań – pełne charakterystyki wyjściowe uczestników raportowane dla każdego badania podsumowano w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 34. Wybrana charakterystyka osób uwzględnionych w ramach badań RCT, uwzględnionych w ocenie szczepionek TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	TIV-HD	TIV-SD
<b>Odsetek kobiet</b>		
<i>DiazGranados 2013</i>	3268/6108 (53,5%)	1647/3050 (54,0%)
<i>DiazGranados 2014</i>	9131/15990 (57,1%)	8963/15993 (56,0%)
<i>Gravenstein 2017</i>	19262/26639 (72,3%)	19016/26369 (72,1%)
<i>Gravenstein 2018</i>	1094/1461 (74,9%)	1113/1496 (74,4%)
<b>Wiek</b>		
<i>DiazGranados 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia (SD) [lata]: 72,8 (6)</li> <li>▪ mediana (zakres) [lata]: 71,4 (64,3; 99,8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia (SD) [lata]: 72,8 (5,9)</li> <li>▪ mediana (zakres) [lata]: 71,5 (65; 99,9)</li> </ul>
<i>DiazGranados 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia (SD) [lata]: 73,3 (5,8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia (SD) [lata]: 73,3 (5,8)</li> </ul>
<i>Gravenstein 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia (SD) [lata]: 83,6 (8,8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia (SD) [lata]: 83,6 (8,9)</li> </ul>
<i>Gravenstein 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia (SD) [lata]: 84,5 (8,4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia (SD) [lata]: 83,4 (8,7)</li> </ul>
<b>Rasa/pochodzenie etniczne: azjatycka</b>		
<i>DiazGranados 2013</i>	46/6108 (0,8%)	19/3050 (0,6%)
<i>DiazGranados 2014</i>	118/15990 (0,7%)	105/15993 (0,7%)
<b>Rasa/pochodzenie etniczne: czarna/afroamerykanie</b>		
<i>DiazGranados 2013</i>	286/6108 (4,7%)	164/3050 (5,4%)
<i>Gravenstein 2017</i>	3888/26639 (14,6%)	3978/26369 (15,1%)
<i>Gravenstein 2018</i>	194/1461 (13,3%)	174/1496 (11,6%)
<b>Rasa/pochodzenie etniczne: biała</b>		
<i>DiazGranados 2013</i>	5198/6108 (85,1%)	2590/3050 (84,9%)
<i>DiazGranados 2014</i>	15103/15990 (94,5%)	15167/15993 (94,8%)

Badanie	TIV-HD	TIV-SD
<i>Gravenstein 2017</i>	20159/26639 (75,7%)	19837/26369 (75,2%)
<i>Gravenstein 2018</i>	1157/1461 (79,2%)	1184/1496 (79,1%)
<b>Rasa/pochodzenie etniczne: latynoska (<i>hispanic</i>)</b>		
<i>DiazGranados 2013</i>	540/6108 (8,8%)	256/3050 (8,4%)
<i>DiazGranados 2014</i>	958/15990 (6,0%)	982/15993 (6,1%)
<i>Gravenstein 2017</i>	1396/26639 (5,2%)	1291/26369 (4,9%)
<i>Gravenstein 2018</i>	88/1461 (6,0%)	87/1496 (5,8%)
<b>Rasa/pochodzenie etniczne: inna</b>		
<i>DiazGranados 2013</i>	10/6108 (0,2%)	13/3050 (0,4%)
<i>DiazGranados 2014</i>	97/15990 (0,6%)	106/15993 (0,7%)
<i>Gravenstein 2018</i>	22/1461 (1,5%)	42/1496 (2,8%)
<b>Istotne schorzenia w wywiadzie: nowotwory</b>		
<i>DiazGranados 2013</i>	1305/6108 (21,4%)	649/3050 (21,3%)
<i>Gravenstein 2018</i>	45/1461 (3,1%)	48/1496 (3,2%)
<b>Wcześniejsze szczepienie przeciwko grypie</b>		
<i>DiazGranados 2013</i>	5427/6108 (88,9%)	2692/3050 (88,3%)
<i>DiazGranados 2014</i>	11758/15990 (73,5%)	11773/15993 (73,6%)
<b>Pozostawanie w związku małżeńskim</b>		
<i>Gravenstein 2017</i>	5013/26639 (18,8%)	5008/26369 (19,0%)
<i>Gravenstein 2018</i>	266/1461 (18,2%)	262/1496 (17,5%)
<b>Istotne schorzenia w wywiadzie: niewydolność serca</b>		
<i>Gravenstein 2017</i>	5415/26639 (20,3%)	5457/26369 (20,7%)
<i>Gravenstein 2018</i>	324/1461 (22,2%)	253/1496 (16,9%)
<b>Istotne schorzenia w wywiadzie: udar, zdarzenie mózgowonaczyniowe lub przejściowy napad niedokrwieny</b>		
<i>Gravenstein 2017</i>	5259/26639 (19,7%)	5401/26369 (20,5%)
<i>Gravenstein 2018</i>	192/1461 (13,1%)	210/1496 (14,0%)
<b>Istotne schorzenia w wywiadzie: nadciśnienie tętnicze</b>		
<i>Gravenstein 2017</i>	21109/26639 (79,2%)	20842/26369 (79,0%)

Badanie	TIV-HD	TIV-SD
<i>Gravenstein 2018</i>	1135/1461 (77,7%)	1078/1496 (72,1%)
<b>Istotne schorzenia w wywiadzie: cukrzyca</b>		
<i>Gravenstein 2017</i>	9055/26639 (34,0%)	9190/26369 (34,9%)
<i>Gravenstein 2018</i>	427/1461 (29,2%)	440/1496 (29,4%)
<b>Istotne schorzenia w wywiadzie: astma, przewlekła choroba płuc lub przewlekła obturacyjna choroba płuc</b>		
<i>Gravenstein 2017</i>	5274/26639 (19,8%)	5425/26369 (20,6%)
<i>Gravenstein 2018</i>	326/1461 (22,3%)	256/1496 (17,1%)

Ogółem można stwierdzić, że w obrębie danego badania oceniane grupy uczestników były dobrze zbalansowane, a charakterystyki wyjściowe uczestników były zbliżone w grupach otrzymujących szczepionkę TIV-HD oraz szczepionkę TIV-SD.

Odnotowano jednak różnice w charakterystykach wyjściowych uczestników pomiędzy badaniami, przy czym badania *DiazGranados 2013* i *DiazGranados 2014* były zbliżone do siebie pod względem charakterystyk uczestników, podobnie jak badania *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018*. Podobieństwa tych par badań wynikały z faktu, że prowadziły je te same zespoły badawcze (na co wskazuje pośrednio nazwisko głównego autora odnalezionych publikacji), różnice zaś mogły wynikać z faktu, że badania *DiazGranados* prowadzono w populacji ogólnej, natomiast badania *Gravenstein* – w populacji chorych przebywających w domach opieki społecznej. Ogółem, populacje z domów opieki społecznej uwzględnione w próbach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* uwzględniały większy odsetek kobiet niż badania *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014* (około 72-74% w porównaniu do około 54-57%), pacjenci ci byli również wyraźnie starsi (83-85 lat vs 71-73 lata). Z kolei w populacji ogólnej (*DiazGranados 2013*) obserwowano znacznie wyższy odsetek nowotworów (21% vs 3%) niż w populacji z domów opieki społecznej (*Gravenstein 2018*). Populacja przebywająca w domach opieki była bardziej zróżnicowana rasowo: uczestników rasy białej było około 85-95% w badaniach *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014*, natomiast w przypadku uczestników z badań *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* – około 76-79%.

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

Szczegóły odnośnie szczepienia stosowanego u osób uwzględnionych w poszczególnych badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Charakterystyka procedur zastosowanych w ramach badań uwzględnionych w ocenie szczepionek TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Szczepionka TIV-HD	Szczepionka TIV-SD
<i>DiazGranados 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preparat Fluzone HD (Sanofi Pasteur, inaktywowana szczepionka, z rozszczepionym wirionem), partia UD12307 oraz UD12314, zawierający 60 µg hemaglutyniny dla danego szczepu wirusa grypy</li> <li>▪ Uwzględnione warianty wirusa grypy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• H1N1: A/Brisbane/59/07</li> <li>• H3N2: A/Uruguay/716/2007 X-175C</li> <li>• B: B/Brisbane/60/2008</li> </ul> </li> <li>▪ Szczepionkę podawano domięśniowo, za pomocą fabrycznie przygotowanych strzykawek o pojemności 0,5 ml i wyglądzie identycznym do strzykawki zawierającej szczepionkę SD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preparat Fluzone (Sanofi Pasteur, inaktywowana szczepionka, z rozszczepionym wirionem), partia UD12321, zawierający 15 µg hemaglutyniny dla danego szczepu wirusa grypy</li> <li>▪ Uwzględnione warianty wirusa grypy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• H1N1: A/Brisbane/59/07</li> <li>• H3N2: A/Uruguay/716/2007 X-175C</li> <li>• B: B/Brisbane/60/2008</li> </ul> </li> <li>▪ Szczepionkę podawano domięśniowo, za pomocą fabrycznie przygotowanych strzykawek o pojemności 0,5 ml i wyglądzie identycznym do strzykawki zawierającej szczepionkę HD</li> </ul>
<i>DiazGranados 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preparat Fluzone HD (Sanofi Pasteur, inaktywowana szczepionka, z rozszczepionym wirionem), zawierający 60 µg hemaglutyniny dla danego szczepu wirusa grypy</li> <li>▪ Uwzględnione warianty wirusa grypy w sezonie 2011/2012:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• H1N1: A/California/7/2009</li> <li>• H3N2: A/Victoria/210/2009</li> <li>• B: B/Brisbane/60/2008</li> </ul> </li> <li>▪ Uwzględnione warianty wirusa grypy w sezonie 2012/2013:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• H1N1: A/California/7/2009</li> <li>• H3N2: A/Victoria/361/2011</li> <li>• B: B/Texas/6/2011 (wirus podobny do B/Wisconsin/1/2010)</li> </ul> </li> <li>▪ Szczepionkę podawano domięśniowo, za pomocą fabrycznie przygotowanych strzykawek o pojemności 0,5 ml i wyglądzie identycznym do strzykawki zawierającej szczepionkę SD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preparat Fluzone (Sanofi Pasteur, inaktywowana szczepionka, z rozszczepionym wirionem), zawierający 15 µg hemaglutyniny dla danego szczepu wirusa grypy</li> <li>▪ Uwzględnione warianty wirusa grypy w sezonie 2011/2012:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• H1N1: A/California/7/2009</li> <li>• H3N2: A/Victoria/210/2009</li> <li>• B: B/Brisbane/60/2008</li> </ul> </li> <li>▪ Uwzględnione warianty wirusa grypy w sezonie 2012/2013:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• H1N1: A/California/7/2009</li> <li>• H3N2: A/Victoria/361/2011</li> <li>• B: B/Texas/6/2011 (wirus podobny do B/Wisconsin/1/2010)</li> </ul> </li> <li>▪ Szczepionkę podawano domięśniowo, za pomocą fabrycznie przygotowanych strzykawek o pojemności 0,5 ml i wyglądzie identycznym do strzykawki zawierającej szczepionkę HD</li> </ul>
<i>Gravenstein 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preparat Fluzone HD (Sanofi Pasteur, inaktywowana szczepionka, z rozszczepionym wirionem), zawierający 60 µg hemaglutyniny dla danego szczepu wirusa grypy</li> <li>▪ Domy opieki otrzymały zapas szczepionki w liczbie pozwalającej zaszczepić wszystkich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preparat Fluzone (Sanofi Pasteur, inaktywowana szczepionka, z rozszczepionym wirionem), zawierający 15 µg hemaglutyniny dla danego szczepu wirusa grypy</li> <li>▪ Domy opieki otrzymały zapas szczepionki w liczbie pozwalającej zaszczepić wszystkich rezydentów</li> </ul>

Badanie	Szczepionka TIV-HD	Szczepionka TIV-SD
	<ul style="list-style-type: none"> <li>rezydentów (dla osób w wieku &lt;65 lat dostarczono szczepionkę SD)</li> <li>▪ Dodatkowo, domy opieki otrzymały losowo zapas szczepionki SD, w celu wszczęcia pracowników</li> <li>▪ Szczepionki administrowano od 3 września do 8 listopada 2013 roku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dodatkowo, domy opieki otrzymały losowo zapas szczepionki SD, w celu wszczęcia pracowników</li> <li>▪ Szczepionki administrowano od 3 września do 8 listopada 2013 roku</li> </ul>
<i>Gravenstein 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preparat Fluzone HD (Sanofi Pasteur, inaktywowana szczepionka, z rozszczepionym wirionem), zawierający 60 µg hemaglutyniny dla danego szczepu wirusa grypy</li> <li>▪ Domy opieki otrzymały zapas szczepionki w liczbie pozwalającej zaszczyć wszystkich rezydentów</li> <li>▪ Dodatkowo, domy opieki otrzymały losowo zapas szczepionki SD, w celu wyszczenia pracowników</li> <li>▪ Szczepionki administrowano od września do grudnia 2012 roku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preparat Fluzone (Sanofi Pasteur, inaktywowana szczepionka, z rozszczepionym wirionem), zawierający 15 µg hemaglutyniny dla danego szczepu wirusa grypy</li> <li>▪ Domy opieki otrzymały zapas szczepionki w liczbie pozwalającej zaszczyć wszystkich rezydentów</li> <li>▪ Dodatkowo, domy opieki otrzymały losowo zapas szczepionki SD, w celu wyszczenia pracowników</li> <li>▪ Szczepionki administrowano od września do grudnia 2012 roku</li> </ul>

W każdym z uwzględnionych badań uczestnicy otrzymywali trójwalentne szczepionki firmy Sanofi Pasteur: wysokodawkową (60 µg hemaglutyniny/szczep wirusa) Fluzone HD (*high dose*) oraz standardową (15 µg hemaglutyniny/szczep wirusa) Fluzone. Stosowane szczepionki zawierały warianty szczepów wirusa grypy rekomendowane na dany sezon dla półkuli północnej (szczegóły w tabeli powyżej). W badaniach *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014* zaznaczono, że szczepionki wysoko dawkowe oraz standardowe były dostarczane w fabrycznie przygotowanych, nierozróżnialnych strzykawkach o takiej samej pojemności (0,5 ml).

W badaniach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* szczepionki dostarczano do poddanych randomizacji domów opieki, w liczbie wystarczającej do wszczęcia wszystkich rezydentów tych placówek (w przypadku domów opieki randomizowanych do wysokodawkowego wszczęcia, rezydencji w wieku 65 lat lub więcej otrzymali szczepionkę wysokodawkową, natomiast młodszy otrzymywali szczepionkę standardową). W badaniach tych część domów opieki została zrandomizowana do schematu, w którym wszczęcie otrzymywali również pracownicy domu opieki – w takim przypadku, sponsor dostarczał standardową szczepionkę w liczbie pozwalającej zaszczyć wszystkich pracowników danego domu opieki.



## 7.4 Skuteczność kliniczna

### 7.4.1 Laboratoryjnie potwierdzone zakażenie grypy

Ocenę częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia wirusem grypy raportowano w dwóch badaniach RCT: *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014*. W obu tych badaniach był to główny punkt końcowy oceny skuteczności szczepienia. Ogółem w ramach tego punktu końcowego oceniano odsetek uczestników, u których odnotowano objawy choroby grypopodobnej i wykonano testy laboratoryjne na obecność wirusa grypy (hodowla komórkowa [cell culture] lub badanie PCR próbki wymazu z dróg oddechowych) i stwierdzono dodatni wynik takiego testu. W obu badaniach wprowadzono różne warianty oceny tego punktu końcowego, oparte na definicji choroby grypopodobnej, analizowanej populacji, metody testu laboratoryjnego oraz ocenianego typu wirusa.

W obu badaniach przedstawiono definicję choroby grypopodobnej według protokołu badania, i definicja ta była zgodna w obu próbach: ogólnie stwierdzano chorobę grypopodobną w przypadku obecności jednego lub więcej objawów ze strony dróg oddechowych (takich jak ból gardła, kaszel, świsty oddechowe itp.) wraz z obecnością jednego lub więcej objawów ogólnoustrojowych: temperatury  $>37,2^{\circ}\text{C}$ , dreszczy, zmęczenia, bólu głowy lub bólu mięśni. W badaniu *DiazGranados 2014* wyróżniono jeszcze dwie dodatkowe definicje: choroby układu oddechowego ogółem oraz choroby grypopodobnej według zmodyfikowanej definicji CDC. Szczegółowe definicje stosowane w obu badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Definicje choroby grypopodobnej jako czynnika skutkującego badaniem laboratoryjnym zakażenia wirusem grypy w analizowanych badaniach *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014*.

<i>DiazGranados 2013</i>	<i>DiazGranados 2014</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Choroba grypopodobna zdefiniowana protokołem (PD-ILI):</b> nowe objawy ogólnoustrojowe lub zaostrzenie istniejących (przynajmniej jeden z objawów):temperatura <math>&gt;37,2^{\circ}\text{C}</math>, uczucie gorąca, dreszcze, zmęczenie, bóle głowy lub mięśni oraz obecny przynajmniej jeden z objawów oddechowych: nieżyt nosa lub ciekący nos, ból gardła, kaszel, produkcja płwociny, świsty oddechowe, ucisk w klatce piersiowej, płytki oddech, ból klatki piersiowej podczas oddychania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Choroba grypopodobna zdefiniowana protokołem (PD-ILI):</b> choroba układu oddechowego (jeden lub więcej objawów: ból gardła, kaszel, produkcja płwociny, świsty oddechowe, trudności w oddychaniu) z jednoczesną obecnością jednego z dodatkowych objawów: temperatura <math>&gt;37,2^{\circ}\text{C}</math>, dreszcze, zmęczenie, ból głowy, bóle mięśni</li> <li>▪ <b>Choroba układu oddechowego (RI):</b> kichanie, nieżyt nosa lub ciekący nos, ból gardła, kaszel, produkcja płwociny, świsty oddechowe, trudność w oddychaniu</li> <li>▪ <b>Choroba grypopodobna zdefiniowana zmodyfikowanymi kryteriami CDC (mCDC-ILI):</b> choroba oddechowa z kaszlem lub bólem gardła i obecną temperaturą <math>&gt;37,2^{\circ}\text{C}</math></li> </ul>

Głównym punktem końcowym badania *DiazGranados 2013* było laboratoryjnie potwierdzone zakażenie szczepem wirusa grypy zgodnym z tym zastosowanym w szczepionce, natomiast w badaniu *DiazGranados 2014* – zakażenie wirusem grypy potwierdzone laboratoryjnie niezależnie od wariantu wirusa; w obu przypadkach u osób z objawami choroby grypopodobnej zdefiniowanej protokołem. W próbie *DiazGranados 2013* raportowano dodatkowo zakażenie wirusem niezależnie od wariantu, w podziale na rodzaj testu laboratoryjnego potwierdzającego zakażenie (laboratoryjne ogółem, hodowla komórkowa lub badanie PCR), a także w podziale na populacje FAS (analiza ITT) oraz *per-protocol* (PPAS). Z kolei w badaniu *DiazGranados 2014* raportowano szereg wariantów analiz: według różnych definicji choroby grypopodobnej, według zgodności szczepu wirusa ze szczepionką, według metody analizy laboratoryjnej, według wariantu wirusa (A, B, H1N1, H3N2), oraz według sezonu grypy (analiza dla poszczególnych sezonów oraz łączna).

Z uwagi na bardzo wiele raportowanych wyników, w tabeli poniżej dla przejrzystości przytoczono jedyne najważniejsze analizy z obu badań: ocenę laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej jakimkolwiek typem wirusa oraz wariantem wirusa obecnym w szczepionce, w całej ocenianej populacji (FAS, analiza ITT), wśród uczestników z chorobą grypopodobną według definicji protokołu. Pozostałe warianty raportowane w badaniach podsumowano tabelarycznie w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 37. Laboratoryjnie potwierdzone zakażenie wirusem grypy, TIV-HD vs TIV-SD, badania *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014*.

Badanie	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
<b>Laboratoryjnie potwierdzona grypa wywołana jakimkolwiek typem wirusa, populacja FAS (ITT)</b>					
<i>DiazGranados 2013</i> (sezon 2009/2010)	14/6107 (0,2%)	8/3051 (0,3%)	0,87 (0,37; 2,08) p = 0,7615	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7664	12,6 (-140,5; 65,8)
<i>DiazGranados 2014</i> (sezony łącznie)	228/15990 (1,4%)	301/15993 (1,9%)	<b>0,76 (0,64; 0,90)</b> p = 0,0014	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNH = 220 (136; 567) p = 0,0014	<b>24,2</b> (9,7; 36,5)
<i>DiazGranados 2014</i> (sezon 2011/2012)	23/7253 (0,3%)	42/7244 (0,6%)	<b>0,55 (0,33; 0,91)</b> p = 0,0198	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNH = 381 (209; 2214) p = 0,0179	<b>45,31</b> (6,95; 68,60)
<i>DiazGranados 2014</i> (sezon 2012/2013)	205/8737 (2,4%)	259/8749 (3,0%)	<b>0,79 (0,66; 0,95)</b> p = 0,0117	<b>-0,01 (-0,01; 0,00)</b> NNH = 163 (92; 727) p = 0,0115	<b>20,74</b> (4,43; 34,33)
<b>Laboratoryjnie potwierdzona grypa wywołana typem wirusa obecnym w szczepionce, populacja FAS (ITT)</b>					
<i>DiazGranados 2013</i> (sezon 2009/2010)	0/6107 (0,0%)	0/3051 (0,0%)	-	-	-

Badanie	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
<i>DiazGranados 2014</i>	73/15990 (0,5%)	113/15993 (0,7%)	<b>0,65 (0,48; 0,87)</b> <b>p = 0,0035</b>	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> <b>NNH = 400</b> <b>(241; 1200)</b> <b>p = 0,0033</b>	<b>35,4</b> <b>(12,5; 52,5)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ocenie laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej jakimkolwiek typem wirusa, w badaniu *DiazGranados 2013* nie obserwowano istotnych różnic w efektywności szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, choć wynik liczbowo wskazywał na większą efektywność szczepionki TIV-HD: VE = 12,6% (95% CI: -140,5%; 65,8%). Z kolei, w badaniu *DiazGranados 2014* obserwowano statystycznie istotną, wyższą efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu z TIV-SD, zarówno gdy oceniano łącznie oba sezony grypy, VE = 24,2% (95% CI: 9,7%; 36,5%), jak i w poszczególnych sezonach: VE = 45,31% (95% CI: 6,95%; 68,60%) w sezonie 2011/2012 oraz VE = 20,74% (95% CI: 4,43%; 34,33%) w sezonie 2012/2013.

W badaniu *DiazGranados 2013* nie zaobserwowano żadnych infekcji wirusem obecnym w szczepionce, tym samym nie odnotowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami w założonym głównym punkcie końcowym badania. Natomiast w badaniu *DiazGranados 2014* obserwowano istotnie wyższą efektywność szczepionki TIV-HD nad TIV-SD w zakresie ochrony przed infekcją wirusem zawartym w szczepionce: VE = 35,4% (95% CI: 12,5%; 52,5%).

## 7.4.2 Hospitalizacje

### 7.4.2.1 Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny

Informacje odnośnie hospitalizacji bez względu na przyczynę odnaleziono we wszystkich 4 analizowanych badaniach (*DiazGranados 2013*, *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017*, *Gravenstein 2018*). Dane odnośnie tego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej. W przypadku badań *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014* przedstawiono efektywność szczepionki raportowaną w badaniach, natomiast w przypadku badań *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* przedstawiono stosunek częstości hospitalizacji i obliczoną na jego podstawie efektywność szczepionki. Dodatkowo, dla każdego badania policzono ryzyko względne oraz różnicę ryzyka hospitalizacji w grupie TIV-HD vs TIV-SD, na podstawie raportowanej w danym badaniu liczby uczestników ze zdarzeniem hospitalizacji.

Tabela 38. Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, TIV-HD vs TIV-SD, badania *DiazGranados 2013*, *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018*.

Badanie	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
<i>DiazGranados 2014</i> (sezony łącznie, publikacja <i>DiazGranados 2015a</i> )	1530/15990 (9,6%)	1643/15993 (10,3%)	<b>0,93 (0,87; 1,00)</b> p = 0,0351	-0,01 (-0,01; 0,00) NNT = 142 (74; 2018) p = 0,0350	<b>6,9 (0,5; 12,8)</b>
<i>DiazGranados 2014</i> (sezon 2011/2012, publikacja <i>DiazGranados 2015a</i> )	797/7253 (11,0%)	793/7244 (11,0%)	1,00 (0,91; 1,10) p = 0,9362	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9362	-0,4 (-10,1; 8,5)
<i>DiazGranados 2014</i> (sezon 2012/2013, publikacja <i>DiazGranados 2015a</i> )	733/8737 (8,4%)	850/8749 (9,7%)	<b>0,86 (0,79; 0,95)</b> p = 0,0023	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 76 (46; 211) p = 0,0022	<b>13,6 (5,1; 21,4)</b>
<i>Gravenstein 2017</i> (2013/2014)	3509/19127 (18,4%)	3788/19129 (19,8%)	<b>0,93 (0,89; 0,97)</b> p = 0,0003	-0,01 (-0,02; -0,01) NNT = 69 (45; 150) p = 0,0003	VE = 8,5 (3,0; 13,7)* RR^ = 0,915 (0,863; 0,970)
<i>Gravenstein 2018</i> (2012/2013)	197/1461 (13,5%)	301/1496 (20,1%)	<b>0,67 (0,57; 0,79)</b> p < 0,0001	-0,07 (-0,09; -0,04) NNT = 16 (11; 26) p < 0,0001	VE = 32,0 (13,8; 46,3)* RR^^ = 0,680 (0,537; 0,862), p = 0,001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ stosunek częstości (*rate ratio*) podany przez autorów publikacji, wynik obliczony z dopasowaniem względem wybranych charakterystyk wyjściowych uczestników oraz uwzględniającym klastrowanie ośrodków w badaniu dla populacji FFS; wynik dla populacji MDS wynosił 0,993 (95% CI: 0,884; 0,985), p = 0,012; wynik bez dopasowania wynosił RR = 0,920 (95% CI: 0,859; 0,985), p = 0,017^^ stosunek częstości (*rate ratio*) podany przez autorów publikacji, przedstawiona wartość dotyczyła modelu z dopasowaniem, w modelu bez dopasowania oceniany efekt wynosił RR = 0,669 (95% CI: 0,512; 0,873), p = 0,003.

Ogółem w ocenianych badaniach odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę po zastosowaniu szczepionki TIV-HD – wyjątek stanowił sezon 2011/2012, dla którego nie odnotowano różnic pomiędzy grupami (próba *DiazGranados 2014*). Efektywność szczepionki wysokodawkowej była więc istotnie wyższa, wynosząc od 6,9% w połączonych sezonach raportowanych w badaniu *DiazGranados 2014* (VE = 6,9% [95% CI: 0,5%; 12,8%]), poprzez 8,5% w badaniu *Gravenstein 2017* (VE = 8,5% [95% CI: 3,0%; 13,7%]) do 32% w badaniu *Gravenstein 2018* (VE = 32,0% [95% CI: 13,8%; 46,3%]).

#### 7.4.2.2 Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc

Informacje odnośnie efektywności szczepionki w kontekście hospitalizacji z powodu zapalenia płuc przedstawiono w badaniu *Gravenstein 2017* – uzyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Tabela 39. Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *Gravenstein 2017*.

Badanie	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
<i>Gravenstein 2017</i>	247/19127 (1,3%)	309/19129 (1,6%)	<b>0,80 (0,68; 0,94)</b> p = 0,0082	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 309 (178; 1189) p = 0,0081	<b>VE = 20,9</b> <b>(4,7; 73,3)*</b> <b>RR<sup>^</sup> = 0,791</b> <b>(0,267; 0,953),</b> <b>p = 0,013</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> stosunek częstości (*rate ratio*) podany przez autorów publikacji, wynik obliczony z dopasowaniem względem wybranych charakterystyk wyjściowych uczestników oraz uwzględniającym klastrowanie ośrodków w badaniu; wynik bez dopasowania wynosił RR = 0,809 (95% CI: 0,970; 0,976), p = 0,027

W badaniu *Gravenstein 2017* odnotowano istotnie wyższą efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu ze szczepionką TIV-SD, w zapobieganiu hospitalizacji z powodu zapalenia płuc: VE = 20,9% (95% CI: 4,7%; 73,3%).

### 7.4.2.3 Hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego

W badaniu *Gravenstein 2017* podano informacje odnośnie hospitalizacji z powodu ogólnie wystąpienia choroby układu oddechowego – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *Gravenstein 2017*.

Badanie	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
<i>Gravenstein 2017</i>	686/19127 (3,6%)	778/19129 (4,1%)	<b>0,88 (0,80; 0,98)</b> p = 0,0144	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 209 (116; 1041) p = 0,0143	<b>VE = 12,7</b> <b>(1,8; 22,4)*</b> <b>RR<sup>^</sup> = 0,873</b> <b>(0,776; 0,982)</b> <b>p = 0,023</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> stosunek częstości (*rate ratio*) podany przez autorów publikacji, wynik obliczony z dopasowaniem względem wybranych charakterystyk wyjściowych uczestników oraz uwzględniającym klastrowanie ośrodków w badaniu; wynik bez dopasowania wynosił RR = 0,888 (95% CI: 0,785; 1,005), p = 0,061

Autorzy badania *Gravenstein 2017* odnotowali istotnie wyższą efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu ze szczepionką TIV-SD, w zakresie hospitalizacji z powodu choroby układu oddechowego: VE = 12,7% (95%CI: 1,8%; 22,4%). Obliczenia własne na podstawie surowych danych również wskazywały na istotność wyniku obliczenia ryzyka względnego: RR = 0,88 (95% CI: 0,80; 0,98), p = 0,0144, co świadczyło o zmniejszeniu ryzyka hospitalizacji z powodu choroby oddechowej po zastosowaniu szczepienia TIV-HD.

### 7.4.3 Zgony

W badaniach *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* przedstawiono informacje o zgonie (z jakiegokolwiek przyczyny) osób szczepionych TIV-HD oraz TIV-SD – uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, TIV-HD vs TIV-SD, badania *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018*.

Badanie	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
<i>DiazGranados 2014</i> (sezony łącznie, publikacja <i>DiazGranados 2015a</i> )	83/15990 (0,5%)	84/15993 (0,5%)	0,99 (0,73; 1,34) p = 0,9391	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9391	VE = 1,0 (-34,0; 27,0)*
<i>Gravenstein 2017</i> (2013/2014)	3030/19127 (15,8%)	3083/19129 (16,1%)	0,98 (0,94; 1,03) p = 0,4623	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4623	VE = 1,5 (-3,8; 6,9)* RR <sup>^</sup> = 0,985 (0,931; 1,038), p = 0,57
<i>Gravenstein 2018</i> (2012/2013)	249/1461 (17,0%)	274/1496 (18,3%)	0,93 (0,80; 1,09) p = 0,3648	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3644	VE = 16,6 (-2,7; 32,2)* RR <sup>^^</sup> = 0,834 (0,678; 1,027), p = 0,087

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> stosunek częstości (*rate ratio*) podane przez autorów publikacji; przedstawiona wartość dotyczyła modelu z dopasowaniem, w modelu bez dopasowania oceniany efekt wynosił RR = 0,981 (95% CI: 0,927; 1,038), p = 0,50.

<sup>^^</sup> stosunek częstości (*rate ratio*) podany przez autorów publikacji; przedstawiona wartość dotyczyła modelu z dopasowaniem, w modelu bez dopasowania oceniany efekt wynosił RR = 0,945 (95% CI: 0,756; 1,171), p = 0,586.

Choć przypadki zgonów były rzadsze w przypadku szczepionki TIV-HD, to w żadnym z ocenianych badań autorzy nie odnotowali istotnych statystycznie różnic w efektywności szczepionki TIV-HD oraz TIV-SD w zakresie ochrony przed zgonem. W badaniu *DiazGranados 2014* zgony były stosunkowo rzadkie i odnotowano je w przypadku około 0,5% osób w obu grupach szczepienia: VE = 1,0% (95% CI: -34,0%; 27,0%). W próbach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* zgony obserwowano częściej (16-18% osób), ale różnice między szczepionkami również nie przekroczyły znamienności statystycznej, odpowiednio VE = 1,5% (95% CI: -3,8%; 6,9%) oraz VE = 16,6% (95% CI: -2,7%; 32,2%).

### 7.4.4 Pogorszenie funkcjonowania według skali ADL

W badaniach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* przedstawiono informacje odnośnie istotnego pogorszenia codziennego funkcjonowania według skali ADL (ang. *activities of daily living*). Szczegóły skali przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy – ogółem, niższy wynik oznaczał pogorszenie w

codziennych aktywnościach, a istotne pogorszenie zdefiniowano jako zmniejszenie o 4 punkty wyniku ocenianej skali (względem wartości wyjściowej). W tabeli poniżej podsumowano informacje o częstości występowania opisywanego pogorszenia wyniku skali ADL po szczepieniu szczepionką TIV-HD oraz TIV-SD.

Tabela 42. Pogorszenie funkcjonowania według skali ADL, TIV-HD vs TIV-SD, badania *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018*.

Badanie	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
<i>Gravenstein 2017</i> (2013/2014)	bd.	bd.	-	-	VE = 0,4 (-3,8; 4,4)* RR <sup>^</sup> = 0,996 (0,956; 1,038) p = 0,86
<i>Gravenstein 2018</i> (2012/2013)	196/1461 (13,4%)	206/1496 (13,8%)	0,97 (0,81; 1,17) p = 0,7785	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7785	VE = 0,6 (-27,8; 22,6)* RR <sup>^^</sup> = 0,994 (0,774; 1,278) p = 0,965

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> stosunek częstości (*rate ratio*) podane przez autorów publikacji, wynik dla modelu z dopasowaniem względem charakterystyk wyjściowych i klastrowanie ośrodków, obliczony dla populacji MDS;

<sup>^^</sup> stosunek częstości (*rate ratio*) podane przez autorów publikacji, wynik obliczony z dopasowaniem względem wybranych czynników wyjściowych – wynik bez dopasowania wynosił 0,945 (95% CI: 0,731; 1,221), p = 0,667.

W obu analizowanych badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w efektywności szczepionki TIV-HD oraz TIV-SD – w badaniu *Gravenstein 2017* efektywność szczepionki wyniosła VE = 0,4% (95% CI: -3,8%; 4,4%), natomiast w badaniu *Gravenstein 2018* – VE = 0,6% (95% CI: -27,8%; 22,6%).

## 8 Efektywność szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD – rzeczywista praktyka kliniczna

### 8.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego pierwotnych badań klinicznych, zidentyfikowano 10 badań pozwalających na porównawczą ocenę efektywności szczepionki (VE) TIV-HD (wysoka zawartość antygenów wirusa grypy) oraz szczepionką TIV-SD (standardowa zawartość antygenów wirusa grypy). Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacjach *Balasubramani 2020*, *Izurieta 2015* oraz *Izurieta 2019*, *Machado 2021*, *Miskulin 2018*, *Richardson 2015*, *Shay 2017*, *Young-Xu 2018*, *Young-Xu 2019* oraz *Young-Xu 2020*. W znacznej większości badania te miały charakter retrospektywnych prób kohortowych i obejmowały bardzo duże, często obejmujące grupy liczące setki tysięcy osób. Badania te uwzględniały łącznie 9 sezonów grypy, od 2010/2011 do sezonu 2018/2019.

Podsumowanie najważniejszych aspektów metodyki tych badań przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 43. Charakterystyka metodyki badań RWE włączonych do oceny efektywności szczepienia wysokodawkowego w porównaniu ze standardowym, TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/ocena NOS	Sezony grypy	Liczebność grup	Sponsor
<i>Balasubramani 2020</i>	Kliniczno-kontrolne ( <i>test negative case control</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IIIIE</li> <li>▪ NOS: 4/2/3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2015/2016</li> <li>▪ 2016/2017</li> <li>▪ 2017/2018</li> <li>▪ 2018/2019</li> </ul>	<p>TIV-HD vs SD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 1 573 vs 1 420</li> <li>▪ 2015/2016: 260 vs 339</li> <li>▪ 2016/2017: 376 vs 308</li> <li>▪ 2017/2018: 387 vs 363</li> <li>▪ 2018/2019: 550 vs 410</li> </ul>	CDC ( <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> ) w formie grantu dla Uniwersytetu w Pittsburghu
<i>Izurieta 2015</i>	Retrospektywne kohortowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IIID</li> <li>▪ NOS: 4/2/3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2012/2013</li> </ul>	<p>TIV-HD vs TIV-SD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2012/2013: 929 730 vs 1 615 545</li> </ul>	FDA
<i>Izurieta 2019</i>	Retrospektywne kohortowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IIID</li> <li>▪ NOS: 4/2/3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2017/2018</li> </ul>	<p>TIV-HD vs TIV-SD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2017/2018: 8 489 159 vs 1 018 494</li> </ul>	FDA
<i>Machado 2021</i>	Retrospektywne kohortowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IIID</li> <li>▪ NOS: 4/2/3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2012/2013</li> <li>▪ 2013/2014</li> <li>▪ 2014/2015</li> <li>▪ 2015/2016</li> <li>▪ 2016/2017</li> <li>▪ 2017/2018</li> </ul>	<p>TIV-HD vs TIV-SD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2012/2013: 75 876 vs 457 740</li> <li>▪ 2013/2014: 93 178 vs 369 326</li> <li>▪ 2014/2015: 121 953 vs 229 071</li> <li>▪ 2015/2016: 140 535 vs 142 075</li> <li>▪ 2016/2017: 182 786 vs 99 217</li> <li>▪ 2017/2018: 113 895 vs 23 965</li> </ul>	Canadian Institutes of Health Research
<i>Miskulin 2018</i>	Retrospektywne kohortowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IIID</li> <li>▪ NOS: 4/2/3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2015/2016</li> <li>▪ 2016/2017</li> </ul>	<p>TIV-HD vs TIV-SD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2015/2016: 805 vs 3 057</li> <li>▪ 2016/2017: brak porównania TIV-HD vs TIV-SD</li> </ul>	bd.
<i>Richardson 2015</i>	Retrospektywne kohortowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IIID</li> <li>▪ NOS: 4/2/3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2010/2011</li> </ul>	<p>TIV-HD vs TIV-SD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2010/2011: 25 714 vs 139 511</li> </ul>	Finansowane przez organizację związaną z pomocą weteranom: <i>Veterans Integrated Service</i>

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/ocena NOS	Sezony grypy	Liczebność grup	Sponsor
					<i>Network 4 Competitive Pilot Project Fund</i>
<i>Shay 2017</i>	Retrospektywne kohortowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IIID</li> <li>▪ NOS: 4/2/3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2012/2013</li> <li>▪ 2013/2014</li> </ul>	TIV-HD vs TIV-SD <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2012/2013: 1 039 645 vs 1 683 264</li> <li>▪ 2013/2014: 1 508 176 vs 1 877 327</li> </ul>	CDC oraz FDA
<i>Young-Xu 2018</i>	Retrospektywne kohortowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IIID</li> <li>▪ NOS: 4/2/3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2015/2016</li> </ul>	TIV-HD vs TIV-SD <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 104 965 vs 125 776</li> <li>▪ Po dopasowaniu charakterystyk: 24 682 vs 49 091</li> </ul>	Sanofi Pasteur
<i>Young-Xu 2019</i>	Retrospektywne kohortowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IIID</li> <li>▪ NOS: 4/2/3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2010/2011</li> <li>▪ 2011/2012</li> <li>▪ 2012/2013</li> <li>▪ 2013/2014</li> <li>▪ 2014/2015</li> </ul>	TIV-HD vs TIV-SD <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2010/2011: 20 878 vs 657 449</li> <li>▪ 2011/2012: 27 561 vs 658 786</li> <li>▪ 2012/2013: 25 354 vs 711 283</li> <li>▪ 2013/2014: 25 307 vs 740 503</li> <li>▪ 2014/2015: 59 536 vs 712 267</li> </ul>	Sanofi Pasteur
<i>Young-Xu 2020</i>	Retrospektywne kohortowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IIID</li> <li>▪ NOS: 4/2/3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2012/2013</li> <li>▪ 2013/2014</li> <li>▪ 2014/2015</li> </ul>	TIV-HD vs TIV-SD <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2012/2013: 49 950 vs 89 700</li> <li>▪ 2013/2014: 65 267 vs 117 518</li> <li>▪ 2014/2015: 92 357 vs 154 760</li> </ul>	Sanofi Pasteur

**Efluelda**

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Wśród odnalezionych badań, tylko jedna próba (*Balasubramani 2020*) była badaniem kliniczno-kontrolnym (w szczególności, było to badanie typu „*test-negative case control*” – pozostałe odnalezione badania były retrospektywnymi badaniami kohortowymi. Ogółem, część badań oceniała dane z pojedynczych sezonów grypy (*Izurieta 2015, Izurieta 2019, Richardson 2015, Young-Xu 2018*), natomiast w pozostałych badaniach raportowano wyniki z przynajmniej 2 sezonów grypy. Uwzględnione badania obejmowały liczne grupy uczestników – od kilkuset osób na sezon, do nawet kilku milionów. W większości, analizowane badania były sponsorowane przez organizacje rządowe USA i Kanady (*Balasubramani 2020, Izurieta 2015, Izurieta 2019, Machado 2021, Richardson 2015, Shay 2017*) – tylko 3 odnalezione badania były sponsorowane przez prywatną firmę będącą producentem szczepionek – Sanofi Pasteur. W badaniu *Miskulin 2018* nie podano informacji odnośnie sponsora. Ogólnie, oceniane badania były dobrej jakości, uzyskując maksymalny wynik (9 punktów) w skali NOS: w każdym z badań dobór uczestników był prawidłowy i taki sam w rozpatrywanych grupach, ponadto grupy kontrolne były zbliżone do grup ocenianej interwencji (w niektórych badaniach dodatkowo wprowadzono dopasowanie względem potencjalnych czynników zakłócających), a także prawidłowo oceniano efekty zdrowotne, stosując te same metody w rozpatrywanych grupach.

Z uwagi na retrospektywny charakter badań, nie obserwowano w nich klasycznego przepływu uczestników – autorzy publikacji przedstawili za to proces selekcji osób z uwzględnianych baz danych, najczęściej prezentując liczbę uczestników pozostałych po zastosowaniu szczegółowych kryteriów selekcji do populacji uwzględnionej w danej bazie. Informacje te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Przepływ uczestników w badaniach włączonych do oceny efektywności szczepienia wysokodawkowego w porównaniu ze standardowym, TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Przepływ uczestników
<i>Balasubramani 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu początkowo uwzględniono 4312 osób w wieku <math>\geq 65</math> lat</li> <li>▪ Z tej grupy wykluczono 50 (1,2%) uczestników z powodu włączenia do badania poza sezonem grypy, lub z powodu niejednoznacznych wyników badania PCR</li> <li>▪ Kolejnych 153 (3,5%) osób wykluczono z uwagi na zaszczepienie w ciągu <math>&lt; 14</math> dni przed pierwszymi objawami zakażenia wirusem grypy</li> <li>▪ Wykluczono również 248 (5,8%) osób zarażonych wirusem grypy typu B (z uwagi na różnice w składzie antygenów dla wirusa typu B w analizowanych szczepionkach wysokodawkowych i standardowych, ostatecznie ocenę wykonano jedynie w odniesieniu do antygeny typu A)</li> <li>▪ Ostatecznie w ocenie uwzględniono 3861 (89,5%) osób, w tym: 1573 (40,7%) otrzymało szczepionkę TIV-HD, 1420 (36,8%) – szczepionkę SD, w tym 340 (23,9%) TIV-SD oraz 1080 (76,1%) QIV-SD, natomiast 868 (22,5%) osób nie otrzymało szczepienia</li> </ul>
<i>Izurieta 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dane uczestników pochodziły z bazy danych systemu Medicare</li> <li>▪ Spośród 12509198 beneficjentów systemu w wieku <math>\geq 65</math> lat, 24370077 (19%) otrzymało szczepionkę wysokodawkową, a 10072031 (81%) – szczepionkę standardową</li> </ul>

Badanie	Przepływ uczestników
<i>Izurieta 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spośród tych szczepionych uczestników wyodrębniono kohortę 2545275, szczepionych w 24501 placówkach oferujących obie szczepionki w ciągu jednego dwutygodniowego okna czasowego, których uwzględniono ostatecznie w ocenie: 929730 (7,4%) osób otrzymujących szczepionkę w wysokiej dawce, oraz 1615545 (13%) w dawce standardowej</li> <li>▪ Dane uczestników pochodziły z bazy danych systemu Medicare</li> <li>▪ Spośród ponad 16 milionów beneficjentów systemu w wieku <math>\geq 65</math> lat otrzymujących szczepienie przeciwko grypie w sezonie 2017/2018 (do 31 stycznia 2018 roku), około 13 milionów pozostało po zastosowaniu kryteriów włączenia/wykluczenia</li> <li>▪ Wśród tych uczestników, 5% otrzymywało czterowalentną szczepionkę opartą na hodowli komórkowej, 14% czterowalentną szczepionką opartą na namnażaniu wirusa w jajach kurzych, oraz odpowiednio 63%, 11% oraz 7% otrzymywało szczepionki TIV-HD, aTIV oraz TIV-SD</li> <li>▪ Ostatecznie w ocenianej kohorcie uczestników szczepionych TIV-HD uwzględniono 8489159 osób, natomiast w grupie TIV-SD – 1018494 uczestników</li> </ul>
<i>Machado 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W sezonie 2012/2013 szczepienie przeciw grypie otrzymało łącznie 862612 osób – wśród nich wykluczono 11423 z powodu wieku <math>&lt; 65</math> lat, 315843 z powodu braku ciągłego ubezpieczenia przez rok przed szczepieniem, 1121 z powodu przebywania w domu opieki społecznej/otrzymania opieki hospicyjnej, 609 z powodu zakażenia wirusem grypy w ciągu 14 dni od otrzymania szczepienia; ostatecznie oceniana kohorta w tym sezonie liczyła 533616 uczestników</li> <li>▪ W sezonie 2013/2014 szczepienie przeciw grypie otrzymało łącznie 771514 osób – wśród nich wykluczono 10492 z powodu wieku <math>&lt; 65</math> lat, 275576 z powodu braku ciągłego ubezpieczenia przez rok przed szczepieniem, 700 z powodu przebywania w domu opieki społecznej/otrzymania opieki hospicyjnej, 405 z powodu zakażenia wirusem grypy w ciągu 14 dni od otrzymania szczepienia; ostatecznie oceniana kohorta w tym sezonie liczyła 484341 uczestników</li> <li>▪ W sezonie 2014/2015 szczepienie przeciw grypie otrzymało łącznie 693052 osób – wśród nich wykluczono 8927 z powodu wieku <math>&lt; 65</math> lat, 265173 z powodu braku ciągłego ubezpieczenia przez rok przed szczepieniem, 678 z powodu przebywania w domu opieki społecznej/otrzymania opieki hospicyjnej, 389 z powodu zakażenia wirusem grypy w ciągu 14 dni od otrzymania szczepienia; ostatecznie oceniana kohorta w tym sezonie liczyła 417885 uczestników</li> <li>▪ W sezonie 2015/2016 szczepienie przeciw grypie otrzymało łącznie 453007 osób – wśród nich wykluczono 8775 z powodu wieku <math>&lt; 65</math> lat, 84125 z powodu braku ciągłego ubezpieczenia przez rok przed szczepieniem, 577 z powodu przebywania w domu opieki społecznej/otrzymania opieki hospicyjnej, 342 z powodu zakażenia wirusem grypy w ciągu 14 dni od otrzymania szczepienia; ostatecznie oceniana kohorta w tym sezonie liczyła 359188 uczestników</li> <li>▪ W sezonie 2016/2017 szczepienie przeciw grypie otrzymało łącznie 439409 osób – wśród nich wykluczono 17,235 z powodu wieku <math>&lt; 65</math> lat, 53095 z powodu braku ciągłego ubezpieczenia przez rok przed szczepieniem, 436 z powodu przebywania w domu opieki społecznej/otrzymania opieki hospicyjnej, 352 z powodu zakażenia wirusem grypy w ciągu 14 dni od otrzymania szczepienia; ostatecznie oceniana kohorta w tym sezonie liczyła 368291 uczestników</li> <li>▪ W sezonie 2017/2018 szczepienie przeciw grypie otrzymało łącznie 274885 osób – wśród nich wykluczono 10864 z powodu wieku <math>&lt; 65</math> lat, 52028 z powodu braku ciągłego ubezpieczenia przez rok przed szczepieniem, 123 z powodu przebywania w domu opieki społecznej/otrzymania opieki hospicyjnej, 334 z powodu zakażenia wirusem grypy w ciągu 14 dni od otrzymania szczepienia; ostatecznie oceniana kohorta w tym sezonie liczyła 211536 uczestników</li> </ul>
<i>Miskulin 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pomędzy 1 września a 31 grudnia 2015 oraz 2016 roku dializy w ośrodkach firmy DCI (ang. <i>Dialysis Clinic Inc.</i>) otrzymało odpowiednio 13 852 oraz 13 819 uczestników</li> <li>▪ Spośród nich, szczepienie otrzymało 10 108 uczestników w 2015 oraz 9 742 w 2016 roku; pacjenci nie otrzymali szczepienia z powodu przeciwwskazań medycznych (63 w 2015 oraz 71 w 2016), odmowy szczepienia (1729 i 1767), otrzymania udokumentowanego szczepienia poza ośrodkiem dializy (572 i 711), samodzielnego zgłoszenia szczepienia poza ośrodkiem (1373 i 1528), oraz braku informacji o szczepieniu (7 i 9)</li> <li>▪ Wśród szczepionych uczestników, u 181 w 2015 roku i 209 w 2016 roku stwierdzono otrzymanie wielokrotnych dawek szczepionki, z kolei u odpowiednio 84 i 92 okres obserwacji był zbyt krótki</li> </ul>

Badanie	Przeływ uczestników
	<p>(&lt;14 dni), natomiast w przypadku 127 osób w sezonie 2016/2017 zastosowano szczepionkę TIV-SD, która nie była oceniana w tym sezonie – wszyscy ci pacjenci zostali usunięci z analizy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ostatecznie w sezonie 2015/2016, w którym oceniano porównanie TIV-HD vs TIV-SD, uwzględniono 805 uczestników w grupie TIV-HD oraz 3057 w grupie TIV-SD</li> </ul>
Richardson 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem, zidentyfikowano 26566 uczestników otrzymujących szczepienie TIV-HD oraz 266335 otrzymujących szczepienie TIV-SD, w 48 ośrodkach świadczących usługi medyczne dla weteranów wojennych</li> <li>▪ Ośrodki biorące udział w badaniu zawężono do tych, w których przynajmniej 50 uczestników otrzymało szczepionkę wysokodawkową; po tym zawężeniu liczba uczestników uwzględnionych w ocenie wynosiła 25714 w grupie TIV-HD oraz 139511 w grupie TIV-SD</li> <li>▪ Wśród ocenianych uczestników, 2419 (1,5%) miało brakujące dane dla 1 lub więcej charakterystyk wybranych jako zmienne względem których dopasowywano wynik (analiza <i>propensity score</i>)</li> </ul>
Shay 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem, szczepienie przeciwko grypie zastosowano u łącznie 33116980 uczestników w trakcie obu rozpatrywanych sezonów grypy: w sezonie 2012/2013 szczepionkę HD otrzymało 2841318 uczestników, a SD – 13930302 uczestników, natomiast w sezonie 2013/2014 liczby te wynosiły odpowiednio 3892518 oraz 12452842 osób</li> <li>▪ Następnie populację zawężono do osób w wieku <math>\geq 65</math> lat, którzy zostali uwzględnieni w planach Medicare A i B (płatne plany dotyczące hospitalizacji i leczenia ambulatoryjnego) jedynie z powodu uzyskania odpowiedniego wieku i zostali uwzględnieni we wspomnianych planach przynajmniej na 6 miesięcy przed szczepieniem; po zawężeniu liczebności uczestników danej grupie szczepienia (TIV-HD vs TIV-SD) wyniosły 2481307 vs 10252166 w sezonie 2012/2013 oraz 3397670 vs 8985394 w sezonie 2013/2014</li> <li>▪ W dalszej kolejności populację zawężono do osób, które otrzymały tylko 1 szczepionkę przeciwko grypie w danym sezonie, dodatkowo uwzględniono jedynie te ośrodki, w których szczepiono osoby szczepionkami wysokodawkowymi lub standardowymi z podobną częstością (podanie różnym uczestnikom alternatywnej szczepionki w ciągu 14 dni) – po tym zawężeniu liczebności (TIV-HD vs TIV-SD) wyniosły odpowiednio 1039645 vs 1683264 w sezonie 2012/2013 oraz 1508176 vs 1877327 w sezonie 2013/2014</li> <li>▪ Dodatkowo, w ocenie częstości wizyt związanych z grypą populację zawężono do osób z ciągłym dostępem do świadczeń związanych z opieką doraźną (tzn. pacjenci pozostający aktywnie w ramach planu Medicare D) – populacja ta liczyła (TIV-HD vs TIV-SD) 580648 vs 950318 w sezonie 2012/2013 oraz 1003067 vs 1270144 w sezonie 2013/2014</li> </ul>
Young-Xu 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wstępnie zidentyfikowano 1,3 miliona weteranów z udokumentowanym szczepieniem przeciwko grypie w sezonie 2015/2016</li> <li>▪ Po zastosowaniu kryteriów wykluczenia, populacja przed dopasowaniem liczyła 125776 w grupie TIV-HD oraz 104965 w grupie TIV-SD</li> <li>▪ Po dopasowaniu kohort względem wybranych charakterystyk, wykorzystane w obliczeniach liczebności analizowanych kohort wyniosły 24682 vs 49091 (TIV-HD vs TIV-SD)</li> </ul>
Young-Xu 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu nie przedstawiono szczegółowego przepływu uczestników – podano jedynie że w ocenie uwzględniono 1728562 uczestników (weteranów) z 1374 ośrodków VHA (ang. <i>Veterans Health Administration</i>)</li> <li>▪ Na przestrzeni 5 sezonów grypy, w każdym sezonie oceniano około 700000 uczestników, co przekładało się na łącznie 3638924 uczestniko-sezonów obserwacji</li> </ul>
Young-Xu 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu nie przedstawiono szczegółowego przepływu uczestników – podano jedynie że w ocenie uwzględniono łącznie dane składające się na 569552 uczestniko-sezonów obserwacji, z czego 207574 (36,0%) dotyczyło szczepionek HD, natomiast 361978 (64%) – szczepionek SD</li> </ul>

## 8.2 Charakterystyka populacji w ocenianych badaniach

### 8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria selekcji uczestników, które stosowano w analizowanych badaniach (najczęściej w celu zawężenia do poszukiwanej populacji uwzględnionej w dużych bazach danych) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Kryteria selekcji uczestników badań włączonych do oceny efektywności szczepienia wysokodawkowego w porównaniu ze standardowym, TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Kryteria selekcji
<i>Balasubramani 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby w wieku <math>\geq 65</math> lat (pacjenci z datą urodzenia przez 1 sierpnia odpowiednio 1950-1953 dla włączenia do kolejnych sezonów grypy od 2015 do 2018 roku)</li> <li>▪ Pacjenci z objawami grypy w ciągu <math>\leq 7</math> dni przed zgłoszeniem się do lekarza/ośrodka opieki medycznej</li> <li>▪ Brak stosowania leków przeciwwirusowych w ciągu ostatnich 7 dni</li> <li>▪ Brak kwalifikacji do badania w ciągu ostatnich 14 dni</li> </ul>
<i>Izurieta 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 65</math> lat</li> <li>▪ Udział w planach ubezpieczenia Medicare A (hospitalizacje) oraz B (wizyty lekarskie, ambulatoryjne), a także w planie Medicare D (recepty na leki przepisane w ramach wizyt lekarskich) w momencie szczepienia oraz przynajmniej przez 6 miesięcy przed szczepieniem</li> <li>▪ Każdy uczestnik musiał być uwzględniany w planie Medicare D od 1 sierpnia 2012 przez czas trwania okresu wysokiej aktywności wirusa grypy</li> <li>▪ Wykluczono uczestników uwzględnionych w planach Medicare z innego powodu niż uzyskanie wieku 65 lat (np. niepełnosprawność, schyłkowa niewydolność nerek)</li> <li>▪ Wykluczono uczestników z diagnozą grypy przed szczepieniem oraz osoby, które otrzymały zarówno szczepionkę wysokodawkową, jak i szczepionkę o standardowej dawce pomiędzy 1 sierpnia 2012 roku i 31 maja 2013 roku</li> </ul>
<i>Izurieta 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby w wieku <math>\geq 65</math> lat</li> <li>▪ Otrzymanie szczepionki przeciwko grypie w okresie od 6 sierpnia 2017 roku do 31 stycznia 2018 roku, z danymi odnośnie uczestnika dostępnymi w bazie na dzień 4 sierpnia 2018 roku; w analizie interim uwzględniono uczestników szczepionych przed 4 stycznia 2018 roku, z dostępnością danych na dzień 19 stycznia 2018 roku</li> <li>▪ Udział w planach ubezpieczenia Medicare A (hospitalizacje) oraz B (wizyty lekarskie, ambulatoryjne), a także w planie Medicare D (recepty na leki przepisane w ramach wizyt lekarskich – wymagane w ocenie punktów końcowych opartych na analizie przepisanych leków) w momencie szczepienia oraz przynajmniej przez 6 miesięcy przed szczepieniem (w przypadku planu D wymagano, by uczestnik był uwzględniony w tym planie przez cały czas wysokiej aktywności wirusa grypy w ocenianym sezonie)</li> <li>▪ Wykluczono osoby uwzględnione w planie Medicare C (inny sposób finansowania) oraz uczestników przebywających w domach opieki społecznej w momencie szczepienia</li> <li>▪ Wykluczono uczestników szczepionych dwukrotnie w trakcie sezonu grypy, oraz osoby których region przebywania nie był zdefiniowany w ramach urzędu <i>Health and Human Services</i> (DHHS)</li> </ul>
<i>Machado 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby w wieku <math>\geq 65</math> lat</li> <li>▪ Otrzymanie szczepionki TIV-HD, TIV-SD, QIV-SD lub adjuwantowej TIV w jednym z 6 ocenianych sezonów grypy (2012/2013-2017/2018, definiowanych jako okres pomiędzy 1 września i 15 sierpnia każdego sezonu)</li> <li>▪ Ciągłość ubezpieczenia przez 12 miesięcy poprzedzających szczepienie (w celu zebrania danych wyjściowych)</li> </ul>

Badanie	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wykluczono osoby przebywające w domach opieki społecznej, lub poddane opiece hospicyjnej w dniu szczepienia</li> <li>▪ Wykluczono uczestników, u których zakażenie wirusem grypy nastąpiło w ciągu 14 dni od szczepienia</li> </ul>
Miskulin 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci otrzymujący hemodializy w ośrodkach (około 230, USA) organizacji non-profit DCI (<i>Dialysis Clinic Inc.</i>)</li> <li>▪ Szczepienie w jednym z ośrodków DCI pomiędzy 1 sierpnia i 31 grudnia danego sezonu grypowego (wykluczono uczestników szczepionych poza ośrodkami DCI z uwagi na brak pewności co do faktu szczepienia i rodzaju zastosowanej szczepionki)</li> </ul>
Richardson 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 65</math> lat w momencie szczepienia</li> <li>▪ Otrzymanie pojedynczej dawki szczepionki przeciwko grypie (bez hospitalizacji) pomiędzy 1 sierpnia 2010 roku a końcem sezonu grypy 2010/2011 (według lokalnych uwarunkowań)</li> <li>▪ Przynajmniej 1 wizyta w ramach podstawowej opieki medycznej w ośrodku weteranów w ciągu roku poprzedzającego szczepienie</li> <li>▪ W obliczeniach uwzględniono uczestników z ośrodków, które szczepiły przynajmniej 50 osób szczepionką TIV-HD</li> <li>▪ Wykluczono uczestników otrzymujących <math>&gt;1</math> dawkę szczepienia, lub osoby szczepione żywą atenuowaną inaktywowaną szczepionką</li> </ul>
Shay 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 65</math> lat w momencie szczepienia</li> <li>▪ Udział w planach ubezpieczenia Medicare A (hospitalizacje) oraz B (wizyty lekarskie, ambulatoryjne), a także w planie Medicare D (recepty na leki przepisane w ramach wizyt lekarskich) w momencie szczepienia oraz przynajmniej przez 6 miesięcy przed szczepieniem</li> <li>▪ Pacjenci otrzymujący szczepienie w okresie od 5 sierpnia 2012 do 31 stycznia 2013 roku, lub od 4 sierpnia 2013 do 31 stycznia 2014 roku, w ramach ośrodków aptecznych (w celu identyfikacji uczestników z wystarczającym stanem sprawności, by móc samodzielnie zaszczepić się w punkcie aptecznym)</li> <li>▪ W celu zapewnienia podobnych warunków dostępu do szczepienia jednego i drugiego typu, w analizie uwzględniono jedynie te punkty apteczne, które prowadziły szczepienie standardową i wysokodawkową szczepionką z podobną częstością – tzn. takie, gdzie stosowano oba typy szczepionki u uczestników w dwutygodniowym okienku czasowym</li> <li>▪ Wykluczono uczestników uwzględnionych w planach Medicare z innego powodu niż uzyskanie wieku 65 lat (np. niepełnosprawność, schyłkowa niewydolność nerek)</li> <li>▪ Wykluczono uczestników otrzymujących zarówno wysokodawkową, jak i standardową szczepionkę pomiędzy 1 sierpnia i 31 maja kolejnego roku</li> </ul>
Young-Xu 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weterani uwzględnieni w systemie dostępu do opieki medycznej dla weteranów (VHA, ang. <i>Veterans Health Administration</i>) w wieku <math>\geq 65</math> lat</li> <li>▪ Przynajmniej 1 zarejestrowana hospitalizacja lub wizyta lekarska/ambulatoryjna w poprzednim sezonie grypy (2014/2015)</li> <li>▪ Wykluczono przypadki samodzielnego zgłaszania rodzaju szczepienia, uczestników otrzymujących <math>\geq 1</math> szczepionkę przeciw grypie w sezonie (2015/2016), uczestników którzy szczepili się „okazyjnie” poza miejscem stałego zamieszkania (w celu ułatwienia dopasowania względem charakterystyk wyjściowych), osoby z ośrodków, gdzie szczepionka HD była stosowana u mniej niż 5% uczestników</li> <li>▪ W celu minimalizacji wpływu szczepienia w poprzednim sezonie na wynik oceny, wykluczono również uczestników otrzymujących szczepienie przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed okresem wyjściowym badania, który rozpoczął się od początku lipca (27 tydzień poprzedniego sezonu grypowego) 2015 roku i trwał do daty szczepienia</li> </ul>
Young-Xu 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weterani uwzględnieni w systemie dostępu do opieki medycznej dla weteranów (VHA, ang. <i>Veterans Health Administration</i>) w wieku <math>\geq 66</math> lat na początku danego sezonu grypy</li> <li>▪ Uczestnictwo w systemie VHA do końca sezonu grypy 2014/2015 lub zgonu, którekolwiek wystąpiło wcześniej</li> </ul>

Badanie	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wykluczono przypadki samodzielnego zgłaszania rodzaju szczepienia oraz uczestników otrzymujących &gt;1 szczepionkę przeciw grypie w tym samym sezonie</li> </ul>
Young-Xu 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weterani uwzględnieni w systemie dostępu do opieki medycznej dla weteranów (VHA, ang. <i>Veterans Health Administration</i>) w wieku <math>\geq 66</math> lat na początku (1 lipca) danego sezonu grypy</li> <li>▪ Uczestnictwo w systemie VHA do końca danego sezonu grypy (30 czerwca następnego roku) lub zgonu, którekolwiek wystąpiło wcześniej</li> <li>▪ Wykluczono przypadki samodzielnego zgłaszania rodzaju szczepienia (brak udokumentowanego rekordu szczepienia) oraz uczestników otrzymujących <math>\geq 1</math> szczepionkę przeciw grypie w tym samym sezonie</li> <li>▪ W celu uzyskania przynajmniej 1 dnia obserwacji, wykluczono uczestników otrzymujących szczepienie w ciągu 15 dni do końca sezonu grypy</li> </ul>

Podstawowym kryterium selekcji szczepionych uczestników badaniach był wiek – wymagano, by pacjenci uwzględnieni w ocenie mieli przynajmniej 65 lat. Wyjątek stanowiło badanie *Miskulin 2018*, gdzie nie zastosowano kryterium wieku, co mogło wynikać ze specyfiki tego badania, które oceniało pacjentów poddanych hemodializie (w pozostałych próbach nie selekcjonowano uczestników pod względem współistniejących schorzeń bądź stanów medycznych) – niemniej jednak autorzy przedstawili wyniki osobno dla podgrupy osób w wieku 65 lat lub więcej, co umożliwiło włączenie tego badania do analizy. W badaniu tym jedynym wymogiem było otrzymanie szczepienia przeciw grypie w jednym z ośrodków organizacji DCI (zajmującej się prowadzeniem dializ wśród pacjentów w USA) pomiędzy 1 sierpnia a 31 grudnia danego sezonu grypowego. Wyniki tego badania umożliwiały tylko ocenę hospitalizacji bez względu na przyczynę oraz

Badanie *Balasubramani 2020*, z uwagi na swoją metodykę (badanie kliniczno-kontrolne), miało nieco inne kryteria włączenia od pozostałych badaniach – uwzględniono w nim pacjentów, którzy zgłaszali się z objawami grypy do lekarza/ośrodka opieki medycznej, a następnie ustalano, czy tacy pacjenci mieli faktycznie zakażenie wirusem grypy, i czy otrzymywali wcześniej szczepienie. Wymogiem w badaniu było, by zgłoszenie do lekarza następowało nie później niż w ciągu 7 dni od pierwszych objawów grypy, wymagano również, by pacjenci nie stosowali leków przeciwwirusowych w ciągu tygodnia przed zakwalifikowaniem do badania, a także (w celu uniknięcia podwójnej oceny tych samych osób), by nie byli kwalifikowani do badania w ciągu poprzednich 14 dni.

Część badań (*Izurieta 2015*, *Izurieta 2019*, *Shay 2017*) opierała swoje analizy na bazie danych systemu Medicare – opieki zdrowotnej dla uczestników w wieku 65 lat lub więcej, prowadzonej w USA. W badaniach tych wymagano, by pacjenci byli uwzględnieni w części A (świadczenia hospitalizacji) oraz B (wizyty lekarskie i ambulatoryjne) tego programu – w trakcie szczepienia oraz przez przynajmniej 6 miesięcy przed szczepieniem. Dodatkowo w tych badaniach wymagano, by uczestnik był uwzględniony w części



D tego programu (recepty na leki przepisane w ramach wizyt lekarskich) w trakcie okresu wysokiej aktywności wirusa grypy (w celu oceny przepisywanego leczenia). W badaniach tych wykluczono uczestników uwzględnionych w części C programu Medicare (otrzymujących refundację na innych zasadach niż pacjenci uwzględniani w pozostałych częściach programu, finansowanych w modelu „opłata za usługę”, ang. *fee for service*), a także uczestników uwzględnionych w programie Medicare na skutek innych okoliczności, niż ukończenie 65 lat (np. młodszych osób z niepełnosprawnością, schyłkową niewydolnością nerek itp.). W badaniach tych wykluczono osoby szczepione dwukrotnie w trakcie sezonu (np. otrzymujących zarówno szczepionkę standardową, jak i wysokodawkową), dodatkowo w badaniu *Izurieta 2019* wykluczono osoby, które przebywały w domach opieki społecznej w momencie otrzymania szczepienia. W badaniu *Machado 2021* również pośrednio uwzględniono osoby objęte ubezpieczeniem Medicare, ale korzystano z bazy danych *IBM MarketScan Medicare Supplemental Databases*, która nie obejmuje wszystkich uczestników otrzymujących to świadczenie. W badaniu wymagano ciągłego ubezpieczenia w ciągu przynajmniej roku poprzedzającego szczepienie oraz otrzymanie jednej z ocenianych szczepionek w trakcie jednego z 6 ocenianych sezonów grypy – z analizy wykluczono pacjentów przebywających w domach opieki społecznej lub poddanych opiece hospicyjnej w dniu szczepienia.

Z kolei, badania *Richardson 2015*, *Young-Xu 2018*, *Young-Xu 2019* oraz *Young-Xu 2020* oparto w głównej mierze na bazach danych obejmujących uczestników będących weteranami wojennymi USA, podlegających ubezpieczeniu w ramach urzędu VHA (ang. *Veterans Health Administration*). W każdym z tych badań uwzględniono osoby otrzymujące opiekę w jednym z ośrodków VHA, którzy otrzymali szczepienie przeciwko grypie w ramach tych ośrodków. W badaniu *Richardson 2015* uwzględniono uczestników otrzymujących pojedynczą dawkę szczepionki w sezonie 2010/2011, w ośrodkach VHA, które szczepiły przynajmniej 50 osób szczepionką TIV-HD, wykluczono natomiast uczestników szczepionych więcej niż 1 dawką szczepionki, lub osoby otrzymujące żywe atenuowane szczepionki. Podobne kryteria stosowano w badaniach autorstwa Young-Xu: uwzględniano uczestników uczestniczących w systemie VHA w trakcie ocenianych sezonów grypy, wykluczając szczepiących się poza ośrodkami VHA (samodzielne szczepienie) oraz uczestników otrzymujących w danym sezonie więcej niż jedną dawkę szczepionki. W badaniach *Richardson 2015* oraz *Young-Xu 2018* wymagano ponadto przynajmniej 1 wizyty w ramach opieki medycznej (porada lekarska, hospitalizacja) w poprzednim sezonie grypy (w poprzednim roku w przypadku *Richardson 2015*).

Należy zwrócić uwagę na podobieństwo badań *Shay 2017* oraz *Izurieta 2015* – badania te były wykonywane przez ten sam zespół badawczy (o czym raportuje badanie *Shay 2017*), na podstawie tej samej bazy danych, z niewielkimi różnicami w kryteriach włączenia uczestników i w zasadzie wyniki dla tych

samych punktów końcowych, raportowanych dla sezonu 2012/2013 w obu badaniach były bardzo podobne – w związku z tym, odstąpiono od uwzględnienia starszej publikacji *Izurieta 2015* w przeprowadzonych metaanalizach danych, jeśli informacje o danym punkcie końcowym były dostępne z obu tych badań (takie samo podejście odnotowano w przeglądach systematycznych: *Lee 2018* i jego późniejszych aktualizacjach).

## 8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem, uwzględnione badania oceniały bardzo liczne populacje szczepionych uczestników, najczęściej dzięki danym zgromadzonym w dużych bazach podmiotów świadczących usługi medyczne w związku z realizacją ubezpieczeń w populacji starszych uczestników. Ogółem, wszystkie badania uwzględniały przynajmniej kilkaset (najczęściej oceniano kilkadziesiąt tysięcy osób) uczestników otrzymujących daną szczepionkę, a w przypadku największych badań oceniana populacja liczyła miliony osób, jak w badaniach *Izurieta 2015* (TIV-HD vs TIV-SD, 929 730 vs 1 615 545), *Izurieta 2019* (TIV-HD vs TIV-SD, 8 489 159 vs 1 018 494), oraz *Shay 2017* (TIV-HD vs TIV-SD, sezon 2012/2013: 1 039 645 vs 1 683 264, sezon 2013/2014: 1 508 176 vs 1 877 327).

W badaniach raportowano różne charakterystyki wyjściowe uczestników – w celu porównania populacji w poszczególnych próbach, zebrano wybrane charakterystyki (liczbę osób, wiek, płeć, oraz obecność przynajmniej 1 czynnika ryzyka ciężkiego przebiegu grypy) i podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wybrane charakterystyki wyjściowe uczestników badań włączonych do oceny efektywności szczepienia wysokodawkowego w porównaniu ze standardowym, TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	TIV-HD	TIV-SD
<b>Liczba uczestników</b>		
<i>Balasubramani 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 1 573</li> <li>▪ Sezon 2015/2016: 260 (16,5%)</li> <li>▪ Sezon 2016/2017: 376 (23,9%)</li> <li>▪ Sezon 2017/2018: 387 (24,6%)</li> <li>▪ Sezon 2018/2019: 550 (35,0%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 1 420</li> <li>▪ Sezon 2015/2016: 339 (23,9%)</li> <li>▪ Sezon 2016/2017: 308 (21,7%)</li> <li>▪ Sezon 2017/2018: 363 (25,6%)</li> <li>▪ Sezon 2018/2019: 410 (28,6%)</li> </ul>
<i>Izurieta 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2013/2014: 929 730</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2013/2014: 1 615 545</li> </ul>
<i>Izurieta 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2017/2018: 8 489 159</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2017/2018: 1 018 494</li> </ul>
<i>Machado 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2012/2013: 75 876</li> <li>▪ Sezon 2013/2014: 93 178</li> <li>▪ Sezon 2014/2015: 121 953</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2012/2013: 457 740</li> <li>▪ Sezon 2013/2014: 369 326</li> <li>▪ Sezon 2014/2015: 229 071</li> </ul>

Badanie	TIV-HD	TIV-SD
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2015/2016: 140 535</li> <li>▪ Sezon 2016/2017: 182 786</li> <li>▪ Sezon 2017/2018: 113 895</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2015/2016: 142 075</li> <li>▪ Sezon 2016/2017: 99 217</li> <li>▪ Sezon 2017/2018: 23 965</li> </ul>
<i>Miskulin 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2015/2016: 805</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2015/2016: 3 057</li> </ul>
<i>Richardson 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2010/2011: 25 714</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2010/2011: 139 511</li> </ul>
<i>Shay 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2012/2013: 1 039 645</li> <li>▪ Sezon 2013/2014: 1 508 176</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2012/2013: 1 683 264</li> <li>▪ Sezon 2013/2014: 1 877 327</li> </ul>
<i>Young-Xu 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2015/2016: 24 682</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2015/2016: 49 091</li> </ul>
<i>Young-Xu 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2010/2011: 20 878</li> <li>▪ Sezon 2011/2012: 27 561</li> <li>▪ Sezon 2012/2013: 25 354</li> <li>▪ Sezon 2013/2014: 25 307</li> <li>▪ Sezon 2014/2015: 59 536</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2010/2011: 657 449</li> <li>▪ Sezon 2011/2012: 658 786</li> <li>▪ Sezon 2012/2013: 711 283</li> <li>▪ Sezon 2013/2014: 740 503</li> <li>▪ Sezon 2014/2015: 712 267</li> </ul>
<i>Young-Xu 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2012/2013: 49 950</li> <li>▪ Sezon 2013/2014: 65 267</li> <li>▪ Sezon 2014/2015: 92 357</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2012/2013: 89 700</li> <li>▪ Sezon 2013/2014: 117 518</li> <li>▪ Sezon 2014/2015: 154 760</li> </ul>
Wiek [lata]		
<i>Balasubramani 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: średnia 73,6 (SD: 6,9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: średnia 73,3 (SD: 7,0)</li> </ul>
<i>Izurieta 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2013/2014: średnia 75,74 (SD: 7,19) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 461 260 (49,61%)</li> <li>• 75-84: 340 728 (36,65%)</li> <li>• ≥85: 127 742 (13,74%)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2013/2014: średnia 75,35 (SD: 7,27) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 841 789 (52,11%)</li> <li>• 75-84: 561 385 (34,75%)</li> <li>• ≥85: 212 371 (13,15%)</li> </ul> </li> </ul>
<i>Izurieta 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2017/2018: bd. o średniej <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 4 337 960* (51,1%)</li> <li>• 75-84: 2 937 249* (34,6%)</li> <li>• ≥85: 1 222 439* (14,4%)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2017/2018: bd. o średniej <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 49 295* (48,4%)</li> <li>• 75-84: 35 036* (34,4%)</li> <li>• ≥85: 17 518* (17,2%)</li> </ul> </li> </ul>
<i>Machado 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2012/2013: mediana 74 (IQR: 69-81)</li> <li>▪ Sezon 2013/2014: mediana 74 (IQR: 69-81)</li> <li>▪ Sezon 2014/2015: mediana 74 (IQR: 69-80)</li> <li>▪ Sezon 2015/2016: mediana 74 (IQR: 69-81)</li> <li>▪ Sezon 2016/2017: mediana 74 (IQR: 69-81)</li> <li>▪ Sezon 2017/2018: mediana 74 (IQR: 69-80)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2012/2013: mediana 74 (IQR: 69-81)</li> <li>▪ Sezon 2013/2014: mediana 74 (IQR: 69-81)</li> <li>▪ Sezon 2014/2015: mediana 74 (IQR: 69-81)</li> <li>▪ Sezon 2015/2016: mediana 75 (IQR: 69-81)</li> <li>▪ Sezon 2016/2017: mediana 74 (IQR: 69-81)</li> <li>▪ Sezon 2017/2018: mediana 74 (IQR: 69-81)</li> </ul>
<i>Miskulin 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2015/2016: średnia 67 (SD: 14) <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;65: 294 (37%)</li> <li>• ≥65: 511 (64%)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2015/2016: średnia 62 (SD: 15) <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;65: 1 750 (57%)</li> <li>• ≥65: 1 307 (43%)</li> </ul> </li> </ul>
<i>Richardson 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2010/2011: średnia 75,5 (SD: 7,45) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 12 318 (47,9%)</li> <li>• 75-84: 9 782 (38,0%)</li> <li>• ≥85: 3 614 (14,1%)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2010/2011: średnia 75,0 (SD: 7,43) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 70 160 (50,3%)</li> <li>• 75-84: 51 139 (36,7%)</li> <li>• ≥85: 18 212 (13,1%)</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	TIV-HD	TIV-SD
Shay 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2012/2013: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 517 743* (49,8%)</li> <li>• 75-84: 380 510* (36,6%)</li> <li>• ≥85: 142 431* (13,7%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2013/2014: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 745 039* (49,4%)</li> <li>• 75-84: 553 501* (36,7%)</li> <li>• ≥85: 211 145* (14,0%)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2012/2013: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 876 981* (52,1%)</li> <li>• 75-84: 584 093* (34,7%)</li> <li>• ≥85: 220 508* (13,1%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2013/2014: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 961 191* (51,2%)</li> <li>• 75-84: 655 187* (34,9%)</li> <li>• ≥85: 260 948* (13,9%)</li> </ul> </li> </ul>
	Young-Xu 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2015/2016: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 13 597 (55%)</li> <li>• 75-84: 6 210 (25%)</li> <li>• ≥85: 4 875 (19%)</li> </ul> </li> </ul>
Young-Xu 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2010/2011: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-69: 5 193 (25%)</li> <li>• 70-74: 3 933 (19%)</li> <li>• 75-79: 4 863 (23%)</li> <li>• 80-84: 3 738 (18%)</li> <li>• ≥85: 3 151 (15%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2011/2012: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-69: 7 946 (29%)</li> <li>• 70-74: 4 951 (18%)</li> <li>• 75-79: 5 710 (21%)</li> <li>• 80-84: 4 569 (17%)</li> <li>• ≥85: 4 358 (16%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2012/2013: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-69: 8 404 (33%)</li> <li>• 70-74: 4 476 (18%)</li> <li>• 75-79: 4 668 (18%)</li> <li>• 80-84: 4 042 (16%)</li> <li>• ≥85: 3 764 (15%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2013/2014: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-69: 9 044 (36%)</li> <li>• 70-74: 4 602 (18%)</li> <li>• 75-79: 3 998 (16%)</li> <li>• 80-84: 4 102 (16%)</li> <li>• ≥85: 3 561 (14%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2014/2015: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-69: 23 059 (39%)</li> <li>• 70-74: 11 042 (19%)</li> <li>• 75-79: 8 501 (14%)</li> <li>• 80-84: 8 901 (15%)</li> <li>• ≥85: 8 033 (13%)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2010/2011: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-69: 162 003 (25%)</li> <li>• 70-74: 124 933 (19%)</li> <li>• 75-79: 152 282 (23%)</li> <li>• 80-84: 120 459 (18%)</li> <li>• ≥85: 97 772 (15%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2011/2012: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-69: 181 950 (28%)</li> <li>• 70-74: 121 120 (18%)</li> <li>• 75-79: 140 061 (21%)</li> <li>• 80-84: 114 420 (17%)</li> <li>• ≥85: 101 235 (15%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2012/2013: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-69: 235 813 (33%)</li> <li>• 70-74: 127 388 (18%)</li> <li>• 75-79: 130 408 (18%)</li> <li>• 80-84: 114 192 (16%)</li> <li>• ≥85: 101 235 (15%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2013/2014: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-69: 270 340 (37%)</li> <li>• 70-74: 135 619 (18%)</li> <li>• 75-79: 118 302 (16%)</li> <li>• 80-84: 114 702 (15%)</li> <li>• ≥85: 101 540 (14%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2014/2015: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-69: 280 524 (39%)</li> <li>• 70-74: 136 551 (19%)</li> <li>• 75-79: 102 136 (14%)</li> <li>• 80-84: 102 798 (14%)</li> <li>• ≥85: 90 258 (13%)</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	TIV-HD	TIV-SD	
<i>Young-Xu 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2012/2013: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 18 981* (38%)</li> <li>• 75-84: 20 979* (42%)</li> <li>• ≥85: 9 990* (20%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2013/2014: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 26 759* (41%)</li> <li>• 75-84: 26 107* (40%)</li> <li>• ≥85: 12 401* (19%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2014/2015: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 41 561* (45%)</li> <li>• 75-84: 34 172* (37%)</li> <li>• ≥85: 17 548* (19%)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sezon 2012/2013: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 33 189* (37%)</li> <li>• 75-84: 38 571* (43%)</li> <li>• ≥85: 17 940* (20%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2013/2014: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 47 007* (40%)</li> <li>• 75-84: 47 007* (40%)</li> <li>• ≥85: 23 504* (20%)</li> </ul> </li> <li>▪ Sezon 2014/2015: bd. o średniej               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 65-74: 68 094* (44%)</li> <li>• 75-84: 57 261* (37%)</li> <li>• ≥85: 29 404* (19%)</li> </ul> </li> </ul>	
	<b>Liczba kobiet (%)</b>		
	<i>Balasubramani 2020</i>	▪ Ogółem: 980 (62,3%)	▪ Ogółem: 872 (61,4%)
	<i>Izurieta 2015</i>	▪ Sezon 2013/2014: 538 380 (57,91%)	▪ Sezon 2013/2014: 959 072 (59,37%)
	<i>Izurieta 2019</i>	▪ Sezon 2017/2018: 4 915 223* (57,9%)	▪ Sezon 2017/2018: 60 295* (59,2%)
	<i>Machado 2021</i>	▪ Sezon 2012/2013: 42 439 (55,9%)	▪ Sezon 2012/2013: 255 947 (55,9%)
		▪ Sezon 2013/2014: 51 692 (55,5%)	▪ Sezon 2013/2014: 204 495 (55,4%)
		▪ Sezon 2014/2015: 67 391 (55,3%)	▪ Sezon 2014/2015: 125 711 (54,9%)
		▪ Sezon 2015/2016: 78 287 (55,7%)	▪ Sezon 2015/2016: 78 475 (55,2%)
▪ Sezon 2016/2017: 102 177 (55,9%)		▪ Sezon 2016/2017: 54 666 (55,1%)	
▪ Sezon 2017/2018: 62 300 (54,7%)		▪ Sezon 2017/2018: 12 925 (53,9%)	
<i>Miskulin 2018</i>	▪ Sezon 2015/2016: 348 (43%)	▪ Sezon 2015/2016: 1 355 (44%)	
<i>Richardson 2015</i>	▪ Sezon 2010/2011: 398 (1,5%)	▪ Sezon 2010/2011: 2 566 (1,8%)	
<i>Shay 2017</i>	▪ Sezon 2012/2013: 601 954* (57,9%)	▪ Sezon 2012/2013: 998 176* (59,3%)	
	▪ Sezon 2013/2014: 879 267* (58,3%)	▪ Sezon 2013/2014: 1 120 764* (59,7%)	
<i>Young-Xu 2018</i>	▪ Sezon 2015/2016: 463 (1,8%)	▪ Sezon 2015/2016: 1 107 (2,2%)	
<i>Young-Xu 2019</i>	▪ Sezon 2010/2011: 313* (1,5%)	▪ Sezon 2010/2011: 9 883* (1,5%)	
	▪ Sezon 2011/2012: 379* (1,4%)	▪ Sezon 2011/2012: 10 129* (1,5%)	
	▪ Sezon 2012/2013: 318* (1,3%)	▪ Sezon 2012/2013: 10 760* (1,5%)	
	▪ Sezon 2013/2014: 345* (1,4%)	▪ Sezon 2013/2014: 11 107* (1,5%)	
	▪ Sezon 2014/2015: 903* (1,5%)	▪ Sezon 2014/2015: 11 107* (1,5%)	
<i>Young-Xu 2020</i>	▪ Sezon 2012/2013: 500* (1%)	▪ Sezon 2012/2013: 897* (1%)	
	▪ Sezon 2013/2014: 653* (1%)	▪ Sezon 2013/2014: 1 175* (1%)	
	▪ Sezon 2014/2015: 924* (1%)	▪ Sezon 2014/2015: 1 548* (1%)	
<b>Obecność ≥1 czynników ryzyka</b>			
<i>Balasubramani 2020</i>	▪ Ogółem: 1 371 (87,2%)	▪ Ogółem: 1 250 (88,0%)	

Badanie	TIV-HD	TIV-SD
<i>Izurieta 2015</i>	▪ Sezon 2013/2014: 560 929 (60,33%)	▪ Sezon 2013/2014: 958 625 (59,34%)
<i>Izurieta 2019</i>	bd.	bd.
<i>Machado 2021</i>	bd.	bd.
<i>Miskulin 2018</i>	bd.	bd.
<i>Richardson 2015</i>	bd.	bd.
<i>Shay 2017</i>	▪ Sezon 2012/2013: 653 937* (62,9%) ▪ Sezon 2013/2014: 974 282* (64,6%)	▪ Sezon 2012/2013: 1 041 940* (61,9%) ▪ Sezon 2013/2014: 1 182 716* (63,0%)
<i>Young-Xu 2018</i>	▪ Sezon 2015/2016: 6 686 (27%) [≥2 czynniki]	▪ Sezon 2015/2016: 13 304 (27%) [≥2 czynniki]
<i>Young-Xu 2019</i>	bd.	bd.
<i>Young-Xu 2020</i>	bd.	bd.

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

Ogółem, wszystkie uwzględnione badania albo uwzględniały jedynie uczestników w wieku 65 lat lub więcej, lub prezentowały wyniki dla takiej podgrupy w przypadku uwzględnienia również młodszych uczestników (*Miskulin 2018*). Średnia wieku uwzględnionych uczestników (na podstawie danych z badań, które prezentowały średnią lub medianę wieku) wynosiła około 74 lat, a najbardziej liczną grupę wiekową stanowili pacjenci w przedziale 65-74 lat.

W większości badań, z uwagi na fakt uwzględnienia ogólnej populacji ubezpieczonych uczestników, obserwowano podobny odsetek kobiet oraz mężczyzn – wyjątek stanowiły jednak badania oparte o bazę danych organizacji zajmującej się opieką medyczną weteranów wojennych (*Richardson 2015, Young-Xu 2018, Young-Xu 2019, Young-Xu 2020*), gdzie odsetek kobiet nie przekraczał 2% i znaczną część populacji stanowili mężczyźni.

Informacje o ogólnie liczbie uczestników, u których obecne były czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu grypy przedstawiono w czterech badaniach: *Balasubramani 2020, Izurieta 2015, Shay 2017* oraz *Young-Xu 2018*. Ogółem, udział uczestników z obecnym przynajmniej 1 czynnikiem wysokiego ryzyka był duży i wynosił 88% w badaniu *Balasubramani 2020* oraz około 60% w badaniach *Izurieta 2015* oraz *Shay 2017* (które w dużej mierze oceniały tą samą populację w sezonie 2012/2013). W badaniu *Young-Xu 2018* podano informacje odnośnie liczby uczestników z obecnymi przynajmniej 2 czynnikami ryzyka – pacjenci tacy stanowili 27% ocenianej populacji.

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

Ogółem, w opisywanej analizie założono porównanie skuteczności klinicznej szczepionek o takiej samej walentności, różniących się zawartością antygenów (wysokodawkowe vs standardowe szczepionki) na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej – z uwagi na brak takich badań oceniających szczepionki czterowalentne, analiza sprowadzała się do oceny szczepionek trójwalentnych (TIV-HD vs TIV-SD). W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie prowadzonego szczepienia, dostępne w każdym z ocenianych badań.

Tabela 47. Charakterystyka procedur zastosowanych u uczestników badań włączonych do oceny efektywności szczepienia wysokodawkowego w porównaniu ze standardowym, TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Charakterystyka interwencji stosowanych u uczestników
<i>Balasubramani 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oceniono szczepienie TIV-HD oraz TIV/QIV SD</li> <li>▪ Z uwagi na uwzględnienie również szczepionki czterowalentnej w ramach grupy kontrolnej, autorzy badania przeprowadzili ocenę jedynie względem zakażenia wirusem grypy typu A (nieróżnicującego analizowane szczepionki)</li> </ul>
<i>Izurieta 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oceniono szczepienie TIV-HD oraz TIV-SD</li> <li>▪ Stosowaną szczepionkę zidentyfikowano w bazie używając kodów CPT: 90655-90661 lub 90724, kodów G0008, Q2035-Q2038 dla szczepionek TIV-SD, oraz kodu 90662 dla szczepionki TIV-HD</li> </ul>
<i>Izurieta 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oceniono szczepionkę QIV-SD wytwarzaną w hodowli komórkowej, oraz 4 szczepionki wytwarzane w tradycyjnej metodzie namnażania wirusa w jajach kurzych: QIV-SD, TIV-HD, aTIV oraz TIV-SD</li> <li>▪ Szczepionki zidentyfikowano na podstawie kodów (CPT lub HCPCS): 90674 i 90756 dla szczepionki QIV-SD z hodowli komórkowej, 90630 i 90685-90688 dla szczepionki QIV-SD, 90662 dla szczepionki TIV-HD, 90653 dla szczepionki aTIV oraz kody 90656-90658 i Q2034-Q2038 dla szczepionek TIV-SD</li> </ul>
<i>Machado 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oceniono szczepienie TIV-HD, TIV-SD, QIV-SD oraz aTIV</li> <li>▪ Stosowaną szczepionkę zidentyfikowano w bazie używając kodów CPT: 90654-90661, 90724 oraz Q2034-Q2038 dla szczepionek TIV-SD, kodów 90662 dla szczepionki TIV-HD, kodów 90630, 90674, 90685-90688, 90694 oraz 90756 dla szczepionek QIV-SD i kodu 90653 dla szczepionki aTIV</li> <li>▪ W badaniu 90% szczepień miało miejsce w gabinetach zabiegowych placówek medycznych, 5% w centrach masowych szczepień (ang. <i>Mass Immunization Centers</i>), natomiast 0,1% szczepień – w punktach aptecznych</li> </ul>
<i>Miskulin 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oceniono szczepienie TIV-HD, TIV-SD, QIV-SD</li> <li>▪ Większość szczepionek podawanych uczestnikom pochodziła od producenta Sanofi Pasteur, z wyjątkiem 10% szczepień w 2015 i 5% w 2016 roku, gdzie zastosowano czterowalentną szczepionkę firmy GlaxoSmithKline</li> </ul>
<i>Richardson 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oceniono szczepienie Fluzone HD (TIV-HD) oraz Fluzone (TIV-SD), obie produkowane przez firmę Sanofi Pasteur</li> <li>▪ Stosowaną szczepionkę zidentyfikowano w bazie używając kodów CPT: 90658, Q2035, Q2036, Q2037, Q2038 oraz Q2039 dla szczepionek TIV-SD, oraz kodu 90662 dla szczepionki TIV-HD</li> </ul>
<i>Shay 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oceniono szczepienie TIV-HD oraz TIV-SD</li> <li>▪ Stosowaną szczepionkę zidentyfikowano w bazie używając kodów CPT: 90655-90661 lub 90724, kodów G0008, Q2035-Q2038 dla szczepionek TIV-SD, oraz kodu 90662 dla szczepionki TIV-HD</li> </ul>

Badanie	Charakterystyka interwencji stosowanych u uczestników
<i>Young-Xu 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oceniono szczepienie TIV-HD oraz TIV-SD</li> <li>▪ Stosowaną szczepionkę identyfikowano w bazie używając kodów CPT: 90655-90659, kodów Q2034-Q2039 dla szczepionek TIV-SD, oraz kodu 90662 dla szczepionki TIV-HD</li> </ul>
<i>Young-Xu 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oceniono szczepienie TIV-HD oraz TIV-SD</li> <li>▪ Stosowaną szczepionkę identyfikowano w bazie używając kodów CPT: 90655-90659, kodów Q2034-Q2039 dla szczepionek TIV-SD, oraz kodu 90662 dla szczepionki TIV-HD</li> </ul>
<i>Young-Xu 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oceniono szczepienie TIV-HD oraz TIV-SD</li> <li>▪ Stosowaną szczepionkę identyfikowano w bazie używając kodów CPT: 90655-90659, kodów Q2034-Q2039 dla szczepionek TIV-SD, oraz kodu 90662 dla szczepionki TIV-HD</li> </ul>

Wszystkie odnalezione badania pozwalały na porównanie trójwalentnych szczepionek o wysokiej zawartości hemaglutyniny dla danego szczepu wirusa grypy (60 µg dla danego szczepu, szczepionka TIV-HD) ze szczepionką o standardowej zawartości hemaglutyniny (15 µg dla danego szczepu, szczepionka TIV-SD). W jednym badaniu, *Balasubramani 2020*, w grupie kontrolnej obecne były również szczepionki czterowalentne (QIV-SD), ale autorzy prowadzili ocenę skuteczności jedynie w odniesieniu do szczepów wirusa grypy typu A, który był obecny w obu szczepionkach.

W większości opisywanych badań, szczepionki były identyfikowane na podstawie kodów CPT (ang. *Current Procedural Terminology*) i pokrewnych, reprezentujących amerykański system oznaczania stosowanych procedur medycznych i leków. W większości badań przedstawiono kody, na podstawie których identyfikowano stosowane szczepienie, jednak rzadko podawano informacje odnośnie konkretnej marki szczepionki i producenta – tylko w próbie Richardson 2015 podano, że ocenianymi szczepionkami były Fluzone HD (szczepionka TIV-HD) oraz Fluzone (TIV-SD), produkowane przez firmę Sanofi Pasteur. Z kolei, w badaniu *Miskulin 2018* podano, że większość stosowanych szczepionek była produkowana przez firmę Sanofi Pasteur, z wyjątkiem szczepionek czterowalentnych (również ocenianych w tym badaniu), wśród których 10% ocenianych w sezonie 1025 oraz 5% w sezonie 2016, gdzie zastosowano szczepionkę firmy GlaxoSmithKline.

Ogółem, w każdym z odnalezionych badań wyodrębniono wyniki dla porównania TIV-HD vs TIV-SD, ale niektóre z włączonych prób oceniało dodatkowo inne typy szczepionek: w badaniach *Izurieta 2019* oraz *Machado 2021* oceniano, poza wspomnianymi, również szczepionki adjuwantowe (aTIV) oraz czterowalentne szczepionki standardowe (QIV-SD), natomiast w próbie *Miskulin 2018*, oprócz szczepionek TIV-HD oraz TIV-SD obecna była również szczepionka QIV-SD.



## 8.4 Efektywność szczepionki (VE)

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie sposobu oceny efektywności szczepionki w każdym z analizowanych badań – podsumowano punkty końcowe, w oparciu o które analizowano efektywność, a także miary efektu dla danego punktu końcowego oceniane w danym badaniu oraz zastosowane metody statystyczne, przekładające się na warianty przeprowadzonej oceny.

Tabela 48. Podsumowanie metod oceny efektywności szczepienia we włączonych badaniach oceniających porównanie TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Punkt końcowy oceny efektywności	Źródło danych	Oceniany efekt	Warianty analizy
Balasubramani 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laboratoryjnie potwierdzone zakażenie wirusem grypy typu A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Informacje odnośnie statusu szczepienia i rodzaju otrzymanej szczepionki pochodziły z elektronicznych rejestrów danych uczestników</li> <li>Badanie miało charakter próby kliniczno-kontrolnej – przypadki chorych zgłaszających się do opieki medycznej z objawami grypy badano w kierunku zakażenia, a następnie analizowano pod kątem wcześniejszego szczepienia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iloraz szans (OR, ang. <i>odds ratio</i>) zakażenia wirusem grypy w zależności od ekspozycji na różne szczepionki lub brak szczepienia, wyznaczony w modelu logistycznej regresji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Porównanie szczepionek wykonano w oparciu o 4 modele regresji</li> <li>Model 1 (podstawowa analiza) został dopasowany względem wieku, płci, rasy/etniczności latynoskiej, ośrodka, sezonu grypy, obecności czynników ryzyka (vs brak), dni od pierwszych objawów choroby do momentu pobrania pierwszych próbek (0-2 dni, 3-4 dni, 5-7 dni) oraz czasu trwania danego sezonu (w 2-tygodniowych przedziałach)</li> <li>Model 2: dopasowanie względem zmiennych jak w modelu 1, przy czym dodatkowo uwzględniono zmienne instrumentalne: szczepienie w poprzednim sezonie oraz czas szczepienia (tydzień sezonu grypy licząc od 1 lipca)</li> <li>Model 3: dopasowany przy użyciu wag (ang. <i>propensity weights</i>) opartych na zmiennych stosowanych w modelu nr 2, oraz na 3-kierunkowych interakcjach tych zmiennych</li> <li>Model 4: model dopasowany przy pomocy wag wyznaczonych metodą odwrotnej wariacji (ang. <i>inverse probability propensity weights</i>)</li> </ul>
Izurieta 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prawdopodobne zakażenie wirusem grypy, zdefiniowane jako wizyta lekarska ze świadczeniem na szybki test grypy i przepisanie leczenia oseltamiwirem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baza danych: Medicare</li> <li>Zakres czasowy: dane dla uczestników otrzymujących szczepienie w sezonach grypy 2012/2013</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RR (ang. <i>rate ratio</i>) – stosunek częstości obserwowanych zdarzeń w grupie otrzymującej szczepionkę wysokodawkową w porównaniu do grupy otrzymującej szczepionkę w standardowej dawce – w ocenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prowadzono tylko jeden wariant analizy, wykorzystując do wyznaczenia częstości zdarzeń model regresji Poissona, który dopasowano względem wielu charakterystyk wyjściowych uczestników uwzględnionych w ocenie</li> </ul>

Badanie	Punkt końcowy oceny efektywności	Źródło danych	Oceniany efekt	Warianty analizy
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalizacja lub wizyta na SOR z powodu grypy</li> </ul>		uwzględniono jedynie z zdarzenia odnotowane w okresie wysokiej aktywności grypy (zdefiniowanym jako czas pomiędzy sierpniem 2012 a sierpniem 2013, w którym odsetek próbek z dodatnim wynikiem testu przeciw grypie był równy lub większy od 75 percentyla)	
<i>Izurieta 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalizacja lub wizyta na SOR z powodu grypy</li> <li>Hospitalizacja z powodu grypy</li> <li>Prawdopodobne zakażenie wirusem grypy, zdefiniowane jako wizyta lekarska ze świadczeniem na szybki test grypy i przepisanie leczenia oseltamiwirem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baza danych: Medicare</li> <li>Zakres czasowy: dane dla uczestników otrzymujących szczepienie w sezonie grypy 2017/2018</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RR (ang. <i>rate ratio</i>) – stosunek częstości obserwowanych zdarzeń w grupie otrzymującej szczepionkę wysokodawkową w porównaniu do grupy otrzymującej szczepionkę w standardowej dawce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analizę prowadzono wykorzystując model regresji Poissona, wykorzystujący dane dla porównywanych populacji dopasowanych wcześniej metodą IPTW (<i>inverse probability of treatment weighting</i>)</li> <li>Wagi wykorzystane w dopasowaniu IPTW wyznaczono w modelu logistycznej regresji, ze szczepioną grupą jako zmienną objaśnianą oraz wybranymi charakterystykami uczestników jako zmiennymi objaśniającymi</li> <li>W analizie głównym celem było porównanie czterowalentnej szczepionki uzyskanej w hodowli komórkowej z czterowalentną szczepionką wytwarzaną tradycyjną metodą – w niniejszej analizie przedstawiono jedynie porównanie TIV-HD vs TIV-SD, które w badaniu było prowadzone w ramach analizy dodatkowej</li> <li>Przyjęto <math>VE = (1-RR) \times 100</math></li> </ul>
<i>Machado 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalizacja lub wizyta na SOR z powodu grypy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baza danych: IBM MarketScan Medicare Supplemental Databases</li> <li>Zakres czasowy: 1 stycznia 2011 – 31 grudnia 2018</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hazard względny (HR, ang. hazard ratio), model Coxa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Główna ocena: obliczenia HR dla punktów końcowych</li> <li>Dodatkowa ocena: obliczenia RR</li> </ul>

Badanie	Punkt końcowy oceny efektywności	Źródło danych	Oceniany efekt	Warianty analizy
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalizacja lub wizyta na SOR z powodu zapalenia płuc</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosunek częstości zdarzeń (RR, ang. <i>rate ratio</i>), model Poissona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modele dopasowano względem wybranych czynników, głównie wieku, płci, czasu od początku sezonu do daty szczepienia, rodzaju ubezpieczenia, statusu zatrudnienia, regionu zamieszkania oraz rodzaju regionu (miejski, wiejski)</li> <li>Przyjęto <math>VE = (1-RR) \times 100</math></li> </ul>
<i>Miskulin 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baza danych: system „Darwin” organizacji DCI (Dialysis Clinic Inc., organizacja non-profit zajmująca się dializami)</li> <li>Zakres czasowy: 1 września – 31 grudnia 2015 oraz 2016 roku (porównanie TIV-HD vs TIV-SD wykonano tylko w sezonie 2015/2016)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hazard względny (HR, ang. hazard ratio), model Coxa</li> <li>Częstość zdarzeń/100 uczestniko-miesiący, model Poissona</li> <li>Średnia częstość zdarzeń, model z ujemnym rozkładem dwumianowym (ang. <i>negative binomial</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Główna analiza dotyczyła związku pomiędzy rodzajem szczepienia a czasem do hospitalizacji lub zgonu (ocena HR)</li> <li>W dodatkowej analizie oceniano częstość hospitalizacji</li> <li>Zdarzenia uwzględniano w obliczeniach, jeśli wystąpiły &gt;14 dni od momentu szczepienia</li> <li>Modele dopasowano względem wieku, rasy, przyczyny schyłkowej niewydolności nerek, czasu trwania schyłkowej niewydolności nerek, rodzaju dializy, stężenia albuminy w osoczu, uczestnictwa w programie (ang. <i>End Stage Renal Disease Seamless Care</i>), oraz hospitalizacji w ciągu ostatnich 2 miesięcy</li> <li>Efektywności szczepienia nie obliczono bezpośrednio w badaniu – została ona policzona przez autorów niniejszej analizy na podstawie stosunku częstości (ang. <i>rate ratio</i>, RR), obliczonego ze średniej częstości zdarzeń/100 uczestniko-miesiący raportowanej w badaniu; przyjęto <math>VE = (1-RR) \times 100</math></li> </ul>
<i>Richardson 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc</li> <li>Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baza danych: VHA (ang. Veterans Health Administration) Statistical Analysis System National Patient Care Database oraz VHA Decision Support System National Data Extract – bazy danych zawierające informacje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RR (ang. <i>rate ratio</i>) – stosunek częstości obserwowanych zdarzeń w grupie otrzymującej szczepionkę wysokodawkową w porównaniu do</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analizę prowadzono wykorzystując model regresji Poissona, wykorzystujący dane dla porównywanych populacji dopasowanych wcześniej metodą „<i>propensity score matching</i>”</li> </ul>

Badanie	Punkt końcowy oceny efektywności	Źródło danych	Oceniany efekt	Warianty analizy
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odnośnie uczestników ujętych w amerykańskim systemie pomocy medycznej weteranom wojennym</li> <li>Zakres czasowy: od 1 sierpnia 2010 do końca sezonu grypowego 2010/2011 (według lokalnych ustaleń)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>grupy otrzymującej szczepionkę w standardowej dawce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wagi wykorzystane w dopasowaniu wyznaczono w modelu logistycznej regresji, ze szczepioną grupą jako zmienną objaśnianą (tzn. modelowano prawdopodobieństwo otrzymania szczepionki TIV-HD w zależności od szeregu czynników) oraz wybranymi charakterystykami uczestników jako zmiennymi objaśniającymi (wiek, płeć, rasa, wskaźnik współchorobowości Elixhausera, częstość hospitalizacji z powodu grypy przed sezonem grypy, wcześniejsze szczepienie szczepionką pandemiczną, wcześniejsze szczepienie szczepionką TIV, zakażenie HIV, stosowanie leków immunosupresyjnych)</li> <li>Zdarzenia uwzględniano w obliczeniach, jeśli wystąpiły &gt;14 dni od momentu szczepienia oraz jeśli wystąpiły w regionalnie zdefiniowanym sezonie grypy</li> </ul>
Shay 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgon pogrypowy (zgon w ciągu 30 dni od rejestracji świadczenia Medicare dla hospitalizacji lub wizyty na SOR z powodu grypy)</li> <li>Hospitalizacja lub wizyta na SOR z powodu grypy</li> <li>Prawdopodobne zakażenie wirusem grypy, zdefiniowane jako wizyta lekarska ze świadczeniem na szybki test grypy i przepisanie leczenia oseltamiwirem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baza danych: Medicare</li> <li>Zakres czasowy: dane dla uczestników otrzymujących szczepienie w sezonach grypy 2012/2013 oraz 2013/2014</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RR (ang. <i>rate ratio</i>) – stosunek częstości obserwowanych zdarzeń w grupie otrzymującej szczepionkę wysokodawkową w porównaniu do grupy otrzymującej szczepionkę w standardowej dawce</li> <li>Uwzględniano jedynie zdarzenia występujące w sezonie wysokiej aktywności grypy, definiowanym jako okres, w którym odsetek próbek z dodatnim wynikiem testu w kierunku grypy był <math>\geq 75</math> percentyla dla danego sezonu/regionu (sezon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analizę prowadzono wykorzystując 3 różne modele regresji Poissona</li> <li>Model 1: uwzględniono jedynie sezon grypy jako zmienną objaśniającą, wyniki modelu przedstawiono łącznie dla ocenianych sezonów grypy</li> <li>Model 2: do modelu nr 1 dodano dodatkowe zmienne objaśniające – wszystkie charakterystyki wyjściowe uczestników uwzględniane w badaniu, wyniki również przedstawiono łącznie dla obu ocenianych sezonów</li> <li>Model 3: do modelu nr 2 dodano element interakcji szczepienie-sezon grypy, w celu oceny zróżnicowania efektu w zależności od sezonu; wyniki tego modelu przedstawiono więc osobno dla danego modelu</li> </ul>

Badanie	Punkt końcowy oceny efektywności	Źródło danych	Oceniany efekt	Warianty analizy
Young-Xu 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc</li> <li>▪ Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>▪ Wizyty (u lekarza, SOR) z powodu grypy lub zapalenia płuc, niezakończone hospitalizacją</li> <li>▪ Wizyty (u lekarza, SOR) bez względu na przyczynę, niezakończone hospitalizacją</li> <li>▪ Laboratoryjnie potwierdzone zakażenie wirusem grypy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Baza danych: VHA (ang. <i>Veterans Health Administration</i>) – baza danych zawierające informacje odnośnie uczestników ujętych w amerykańskim systemie pomocy medycznej weteranom wojennym</li> <li>▪ Zakres czasowy: dane dla uczestników otrzymujących szczepienie w sezonie grypy 2015/2016</li> </ul>	<p>niskiej aktywności zdefiniowano przy odsetku <math>\leq 55</math> percentyla, umiarkowanej aktywności – w zakresie 55-75 percentyl)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PERR (ang. <i>prior event rate ratio</i>) zdefiniowane przez stosunek RR (<i>rate ratio</i>) dla danego efektu w okresie obserwacji do RR (<i>rate ratio</i>) w okresie wyjściowym, przy czym RR oznaczało stosunek częstości ocenianych zdarzeń w grupie TIV-HD do częstości zdarzeń w grupie TIV-SD</li> <li>▪ Okresy wyjściowy zdefiniowano jako czas od końca 27 tygodnia 2015 roku (początek lipca) do daty otrzymania szczepienia</li> <li>▪ Okres obserwacji zdefiniowano jako okres od 2 tygodni po dacie szczepienia do końca 26 tygodnia 2016 roku (koniec czerwca)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dla danych z połączonych sezonów wyniki modelu nr 2 przyjęto jako podstawowe, a modelu 1 – jako dodatkowe. Wyniki dla poszczególnych sezonów raportowano na podstawie rezultatów modelu nr 3</li> <li>▪ W głównej analizie oceniano efektywność szczepionki według wzoru <math>VE = (1 - PERR) \times 100</math>, przed i po dopasowaniu względem wybranych czynników wyjściowych</li> <li>▪ Dopasowanie wykonano względem szeregu charakterystyk wyjściowych uczestników, a także pod względem obecności dodatkowych schorzeń (przewlekłe choroby serca, płuc, wątroby, nerek, neurologiczne oraz metaboliczne schorzenia, cukrzyca, hemoglobinopatie, choroby immunosupresyjne, nowotwory) w okresie od początku wcześniejszego sezonu grypowego do daty szczepienia; dodatkowo wykorzystano wynik CAN (ang. <i>Care Assessment Need</i>) jako pośredni wskaźnik zespołu kruchości pacjenta (ang. <i>frailty index</i>)</li> </ul>
Young-Xu 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>▪ Hospitalizacja z przyczyn sercowo-oddechowych</li> <li>▪ Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc</li> <li>▪ Hospitalizacja z powodu zakażenia dróg moczowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Baza danych: VHA (ang. <i>Veterans Health Administration</i>) – baza danych zawierające informacje odnośnie uczestników ujętych w amerykańskim systemie pomocy medycznej weteranom wojennym, oraz baza danych Medicare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RR (ang. <i>rate ratio</i>) – stosunek częstości obserwowanych zdarzeń w grupie otrzymującej szczepionkę wysokodawkową w porównaniu do grupy otrzymującej szczepionkę w standardowej dawce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model 1 (główna analiza): wyznaczenie częstości zdarzeń w modelu regresji Poissona przy wykorzystaniu metody zmiennych instrumentalnych (IV, ang. <i>instrumental variable</i>)</li> <li>▪ Model 2 (dodatkowa analiza): wyznaczenie częstości zdarzeń w klasycznej regresji Poissona, bez stosowania metod IV</li> </ul>

Badanie	Punk końcowy oceny efektywności	Źródło danych	Oceniany efekt	Warianty analizy
Young-Xu 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgon z powodu grypy lub zapalenia płuc</li> <li>▪ Zgon z przyczyn sercowo-oddechowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zakres czasowy: dane dla uczestników otrzymujących szczepienie w sezonach grypy od 2010/2011 do 2014/2015</li> <li>▪ Baza danych: VHA (ang. <i>Veterans Health Administration</i>) – baza danych zawierające informacje odnośnie uczestników ujętych w amerykańskim systemie pomocy medycznej weteranom wojennym, oraz baza danych Medicare</li> <li>▪ Zakres czasowy: dane dla uczestników otrzymujących szczepienie w sezonach grypy od 2012/2013 do 2014/2015</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hazard względny (HR, ang. <i>hazard ratio</i>), wyznaczony w modelu regresji Coxa</li> <li>▪ Okres obserwacji w kierunku zdarzeń zgonu rozpoczął się 14 dni po otrzymaniu szczepienia</li> <li>▪ Przyjęto <math>VE = (1-HR) \times 100</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przyjęto <math>VE = (1-RR) \times 100</math></li> <li>▪ Wyniki przedstawiono ogółem dla danego sezonu grypy, oraz w podziale na okres aktywności grypy w danym sezonie</li> <li>▪ Wysoki (ang. <i>high</i>) okres aktywności grypy definiowano jako czas pomiędzy pierwszym a ostatnim zaobserwowanym 2-tygodniowym okresie, w którym odsetek dodatnich testów w kierunku wirusa grypy wynosił przynajmniej 10%</li> <li>▪ Wczesny (ang. <i>early</i>) okres aktywności definiowano jako czas od 1 września danego sezonu do początku okresu wysokiej aktywności</li> <li>▪ Późny (ang. <i>late</i>) okres aktywności definiowano jako czas od końca okresu wysokiej aktywności do końca czerwca danego sezonu grypy</li> </ul>

Ogółem, efektywność szczepionki wyznaczano w oparciu o punkty końcowe: zakażenia wirusem grypy, hospitalizacje, zgony oraz wizyty lekarskie (lub na oddziałach opieki medycznej) niezakończone hospitalizacją – w analizowanych badaniach rozważano różne warianty tych punktów końcowych (np. hospitalizacje ogółem, z powodu grypy, z powodu zapalenia płuc itd.). Wyniki oceny efektywności szczepienia w niniejszej analizie pogrupowano więc w zależności od ocenianego punktu końcowego i ostatecznie uwzględniono analizy zakażeń wirusem grypy (zakażenia potwierdzone laboratoryjnie oraz prawdopodobne zakażenia wirusem grypy), hospitalizacje (z powodu grypy, z powodu zapalenia płuc, z powodu grypy lub zapalenia płuc, z przyczyn sercowo-oddechowych, z powodu zakażenia dróg moczowych, z jakiegokolwiek przyczyny oraz hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny lub zgony), zgony (z powodu grypy, grypy lub zapalenia płuc, z przyczyn sercowo-oddechowych lub z jakiegokolwiek przyczyny) oraz wizyty lekarskie (lub na oddziałach opieki medycznej). Wyniki prezentowano w miarę dostępności analiz dla danego punktu końcowego w określonym badaniu.

Efektywność szczepionki w badaniach nad grypą jest definiowana jako procentowa zmiana efektu wyrażającego różnicę w częstości ocenianych zdarzeń (danego punktu końcowego) pomiędzy analizowanymi grupami – można wyrazić ją ogólnie wzorem  $(1-\text{efekt}) \times 100$ . W analizowanych badaniach, najczęściej raportowanym efektem był stosunek częstości zdarzeń danego punktu końcowego w grupie interwencji do częstości zdarzeń w grupie kontrolnej (RR, ang. *rate ratio*), wyznaczany w różnych wariantach modelu regresji Poissona. Niektóre badania wykorzystywały inne miary efektu: iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) w badaniu *Balasubramani 2020* oraz hazard względny (HR, ang. *hazard rate*) w badaniach *Machado 2021* (w przypadku tego badania raportowano również RR), *Miskulin 2018* oraz *Young-Xu 2020*. W przypadku badania *Miskulin 2018* przedstawiono surowe dane dotyczące częstości zdarzeń w danej grupie, więc udało się dla tego badania przeliczyć efekt RR (co umożliwiło porównanie wyników tego badania z pozostałymi próbami oceniającymi RR), w pozostałych badaniach nie raportujących stosunku częstości efektywność szczepionki wyznaczano względem ilorazu szans oraz hazardu względnego. Należy jednak zaznaczyć, że przy tak dużej liczbie ocenianych uczestników w badaniach nad szczepionkami i relatywnie małej liczbie zdarzeń, wszystkie te miary efektów dają zbliżone wyniki, co z pewnymi ograniczeniami pozwala porównywać efektywność szczepionki, nawet jeśli została oparta na niezgodnej mierze efektu.

Analizowano zdarzenia dla danego punktu końcowego występujące w okresie po przynajmniej 2 tygodniach od szczepienia, co zostało zapisane w opisach metod statystycznych lub kryteriów włączenia danego badania – dzięki temu uniknięto włączenia zdarzeń, które wystąpiły przed możliwym wytworzeniem odporności na grypę po szczepieniu. W badaniach często stosowano różne modele statystyczne, których szczegóły podsumowano w tabeli powyżej – ogółem, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki



raportowane w badaniach jako główne (najczęściej wyznaczone w modelu z dopasowaniem względem szeregu charakterystyk wyjściowych uczestników), natomiast gdy w badaniu raportowano wyniki dodatkowych modeli, zostały one odpowiednio oznaczone w tabelach prezentujących wynik danego badania. Wyniki istotne statystycznie wyróżniano pogrubioną czcionką.

W większości analizowanych badań, autorzy raportowali bezpośrednio efektywność szczepionki, i takie informacje zostały podsumowane w tabelkach w niniejszej analizie. W przypadku prób Richardson 2015 oraz *Young-Xu 2019* raportowano jedynie wartości ocenianego efektu, w związku z czym efektywność szczepionki w postaci procentowej przeliczano z tych danych, by umożliwić ich porównanie z procentową efektywnością raportowaną w pozostałych badaniach. W przypadku próby *Miskulin 2018*, najpierw obliczono stosunek częstości zdarzeń w obu grupach (na podstawie raportowanej częstości zdarzeń), a następnie wyrażono ten wynik w postaci procentowej VE.

## 8.4.1 Zakażenia wirusem grypy

### 8.4.1.1 Laboratoryjnie potwierdzone zakażenie wirusem grypy

Laboratoryjnie potwierdzone zakażenie wirusem grypy oceniano w dwóch badaniach: *Balasubramani 2020* oraz *Young-Xu 2018*, przy czym w obu badaniach przedstawiono dane dla sezonu 2015/2016 – dane z kolejnych sezonów grypy prezentowano jedynie w próbie *Balasubramani 2020*. W obu badaniach rozpatrywano przypadki zakażenia wirusem grypy potwierdzone w badaniu laboratoryjnym, ale w próbie *Balasubramani 2020* rozpatrywano jedynie zakażenia wirusem grypy typu A, z uwagi na obecność szczepionki czterowalentnej wśród uczestników otrzymujących szczepienie o standardowej zawartości antygenów, a więc różniącej się od ocenianej szczepionki TIV-HD antygenami względem wirusa typu B – wybrano więc ocenę wariantów wirusa nieróżnicujących obie szczepionki. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej, w przypadku raportowania dodatkowych wyników dla różnych modeli lub przed dopasowaniem analizowanych grup, umieszczono je w podpunktach.

Tabela 49. Ocena efektywności szczepienia (VE): laboratoryjnie potwierdzone zakażenie wirusem grypy, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
<b>Sezon grypy: 2015/2016</b>		
<i>Balasubramani 2020</i>	OR (iloraz szans) dla laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy wirusem typu A ogółem (zakażeni vs niezakażeni)	9 (-92; 57) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model 2: 3 (-105; 54)</li> <li>▪ Model 3: -9 (-158; 54)</li> <li>▪ Model 4: -33 (-187; 39)</li> </ul>

Badanie	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
<i>Young-Xu 2018</i>	PERR (ang. <i>prior event rate ratio</i> ) dla laboratoryjnie potwierdzonej grypy	38 (-5; 65) ▪ Przed dopasowaniem: <b>30 (8; 47)</b>
<b>Sezon grypy: 2016/2017</b>		
<i>Balasubramani 2020</i>	OR (iloraz szans) dla laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy wirusem typu A ogółem (zakażeni vs niezakażeni)	8 (-46; 42) ▪ Model 2: -2 (-65; 37) ▪ Model 3: 2 (-69; 43) ▪ Model 4: 11 (-31; 39)
<i>Balasubramani 2020</i>	OR (iloraz szans) dla laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy wirusem typu A/H3N2 (zakażeni vs niezakażeni)	10 (-44; 44) ▪ Model 2: 1 (-61; 39) ▪ Model 3: 5 (-65; 45) ▪ Model 4: 15 (-26; 43)
<b>Sezon grypy: 2017/2018</b>		
<i>Balasubramani 2020</i>	OR (iloraz szans) dla laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy wirusem typu A ogółem (zakażeni vs niezakażeni)	5 (-45; 38) ▪ Model 2: 8 (-42; 41) ▪ Model 3: 6 (-55; 43) ▪ Model 4: 11 (-33; 40)
<i>Balasubramani 2020</i>	OR (iloraz szans) dla laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy wirusem typu A/H3N2 (zakażeni vs niezakażeni)	9 (-41; 42) ▪ Model 2: 13 (-37; 45) ▪ Model 3: 7 (-56; 45) ▪ Model 4: 12 (-34; 42)
<b>Sezon grypy: 2018/2019</b>		
<i>Balasubramani 2020</i>	OR (iloraz szans) dla laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy wirusem typu A ogółem (zakażeni vs niezakażeni)	-2 (-52; 32) ▪ Model 2: 13 (-37; 42) ▪ Model 3: 19 (-27; 48) ▪ Model 4: 15 (-27; 43)
<i>Balasubramani 2020</i>	OR (iloraz szans) dla laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy wirusem typu A/H3N2 (zakażeni vs niezakażeni)	14 (-43; 48) ▪ Model 2: 30 (-19; 59) ▪ Model 3: 34 (-17; 63) ▪ Model 4: 28 (-21; 58)
<i>Balasubramani 2020</i>	OR (iloraz szans) dla laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy wirusem typu A/H1N1 (zakażeni vs niezakażeni)	-32 (-134; 32) ▪ Model 2: -23 (-122; 32) ▪ Model 3: -5 (-98; 44) ▪ Model 4: -4 (-80; 40)
<b>Połączone sezony lata 2015-2019</b>		
<i>Balasubramani 2020</i>	OR (iloraz szans) dla laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy wirusem typu A ogółem (zakażeni vs niezakażeni)	7 (-16; 26) ▪ Model 2: 9 (-14; 28) ▪ Model 3: 10 (-15; 30) ▪ Model 4: <b>18 (0; 33)</b>
<i>Balasubramani 2020</i>	OR (iloraz szans) dla laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy wirusem typu A/H3N2 (zakażeni vs niezakażeni)	14 (-11; 34) ▪ Model 2: 17 (-8; 36) ▪ Model 3: 16 (-11; 37)

Badanie	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
		▪ Model 4: <b>27 (9; 42)</b>
		-19 (-80; 21)
<i>Balasubramani 2020</i>	OR (iloraz szans) dla laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy wirusem typu A/H1N1 (zakażeni vs niezakażeni)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model 2: -19 (-82; 22)</li> <li>▪ Model 3: -14 (-82; 29)</li> <li>▪ Model 4: -32 (-94; 11)</li> </ul>

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczano jako  $(1 - \text{parametr}) \times 100$ , a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE;

Z uwagi na odmienne miary efektu, na podstawie których wyznaczono efektywność szczepionki (OR oraz PERR) w analizowanych badaniach oraz ich metodykę nie można było bezpośrednio odnieść do siebie ich wyników, niemniej jednak w żadnym badaniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami o zwiększonej zawartości antygenów wirusa grypy a szczepionkami o standardowej zawartości tych antygenów, choć w większości ocenianych sezonów grypy obserwowano liczbowo korzyść (większą efektywność) szczepienia wysokodawkowego w zakresie ochrony przed zarażeniem wirusem grypy. W próbie *Balasubramani 2020* dla połączonych sezonów 2015-2019 obserwowano mniejszą częstość potwierdzonych laboratoryjnie zakażeń łącznie wirusem typu A w grupie TIV-HD, VE w zależności od modelu 14% - 27%, ale wyniki przekroczyły znamienność statystyczną tylko w jednym z nich.

#### 8.4.1.2 Prawdopodobne zakażenie wirusem grypy

W badaniach *Izurieta 2015*, *Izurieta 2019* oraz *Shay 2017* oceniano punkt końcowy określany jako prawdopodobne zakażenie wirusem grypy, a zdefiniowany jako wizyta lekarska, na której pacjentowi wykonano szybki test w kierunku zakażenia wirusem grypy i przepisano leczenie oseltamiwirem. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej; przedstawiono zarówno wynik przedstawiany przez autorów jako główny, a także wyniki dodatkowych analiz lub ocen w podgrupach.

Tabela 50. Ocena efektywności szczepienia (VE): prawdopodobne zakażenie wirusem grypy, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
<b>Sezon grypy: 2012/2013</b>		
		<b>21,9 (15,0; 28,7)<sup>^^</sup></b>
<i>Izurieta 2015</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci 65-74 lat: <b>21,5 (12,1; 30,3)</b></li> <li>▪ Pacjenci 75-84 lat: <b>17,9 (4,8; 29,6)</b></li> <li>▪ Pacjenci ≥85 lat: <b>35,6 (13,1; 53,9)</b></li> </ul>
<i>Shay 2017</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	<b>22,0 (14,8; 28,6)</b>

Badanie	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
<b>Sezon grypy: 2013/2014</b>		
<i>Shay 2017</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	6,8 (-2,3; 15,1)
<b>Sezon grypy: 2017/2018</b>		
<i>Izurieta 2019</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	<b>-4,3 (-7,4;-1,3)</b>
<b>Połączone sezony lata 2012-2014</b>		
<i>Shay 2017</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	<b>15,3 (9,7; 20,6)</b> ▪ Model 1: <b>14,2 (8,5; 19,4)</b>

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczano jako  $(1-\text{parametr}) \times 100$ , a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE;

<sup>^^</sup> w dodatkowej jednoczynnikowej analizie w modelu Poissona VE wynosiła 21,8% (95% CI: 14,8%; 28,2%), a w analizie wieloczynnikowej 22,6% (95% CI: 15,7%; 29,0%).

W sezonie 2012/2013 dane raportowano w badaniach *Izurieta 2015* oraz *Shay 2017* – badanie te w zasadzie oceniały taką samą populację uczestników przy zbliżonych założeniach, więc wyniki tych badań były niemal identyczne – odnotowano istotnie wyższą efektywność szczepionki wysokodawkowej w porównaniu ze standardową w zapobieganiu potencjalnym zakażeniom wirusem grypy, wynoszącą około 22%, a w starszej grupie uczestników (85 lat lub więcej) wyniosła 35,6%. W kolejnym (2013/2014) sezonie grypy obserwowano liczbowo wyższą efektywność szczepionki HD w porównaniu ze standardową, ale wynik nie był istotny statystycznie (*Shay 2017*). Z kolei w sezonie 2017/2018, dla którego raportowano dane w badaniu *Izurieta 2019*, obserwowano ujemną efektywność szczepionki wysokodawkowej, a efekt ten był znamieny statystycznie – efekt był jednak niewielki, -4%.

## 8.4.2 Hospitalizacje

### 8.4.2.1 Hospitalizacja z powodu grypy

Informacje odnośnie hospitalizacji (lub hospitalizacji/wizyty na SOR w przypadku większości badań) z powodu grypy odnaleziono w badaniach *Izurieta 2015*, *Izurieta 2019*, *Machado 2021* oraz *Shay 2017* – uzyskane dane dla poszczególnych sezonów grypy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z powodu grypy, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
<b>Sezon grypy: 2012/2013</b>		
<i>Izurieta 2015</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji/wizyty na SOR	<b>21,6 (16,1; 26,7)<sup>^^</sup></b> ▪ Pacjenci 65-74 lat: <b>17,3 (6,3; 27,4)</b>

Badanie	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci 75-84 lat: <b>26,7 (18,7; 34,0)</b></li> <li>▪ Pacjenci ≥85 lat: <b>23,8 (13,9; 32,8)</b></li> </ul>
<i>Machado 2021</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji/wizyty na SOR	<b>38,1 (11,2; 71,6)</b>
<i>Shay 2017</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji	<b>22,1 (16,6; 27,3)</b>
<b>Sezon grypy: 2013/2014</b>		
<i>Machado 2021</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji/wizyty na SOR	<b>33,8 (2,5; 74,5)</b>
<i>Shay 2017</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji	<b>12,7 (4,9; 19,9)</b>
<b>Sezon grypy: 2014/2015</b>		
<i>Machado 2021</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji/wizyty na SOR	6,0 (-5,9; 19,4)
<b>Sezon grypy: 2015/2016</b>		
<i>Machado 2021</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji/wizyty na SOR	25,2 (-0,5; 57,4)
<b>Sezon grypy: 2016/2017</b>		
<i>Machado 2021</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji/wizyty na SOR	5,8 (-10,5; 25,1)
<b>Sezon grypy: 2017/2018</b>		
<i>Izurieta 2019</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji	<b>12,0 (9,2; 14,8)</b>
<i>Izurieta 2019</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji/wizyty na SOR	<b>8,7 (6,5; 10,9)</b>
<i>Machado 2021</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji/wizyty na SOR	-14,9 (-31,5; 5,8)
<b>Połączone sezony lata 2012-2014</b>		
<i>Shay 2017</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji	<b>18,6 (14,1; 22,9)</b>
		▪ Model 1: <b>18,8 (14,4; 23,0)</b>
<b>Połączone sezony lata 2012-2018</b>		
<i>Machado 2021</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji/wizyty na SOR	<b>10,3 (2,8; 18,2)</b>

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczano jako (1-parametr)×100, a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE;

<sup>^</sup> w dodatkowej jednoczynnikowej analizie w modelu Poissona VE wynosiła 21,7% (95% CI: 16,2%; 26,8%), a w analizie wieloczynnikowej 20,6% (95% CI: 14,9%; 24,8%).

Ogółem, w sezonach grypy 2012/2013, 2013/2014 oraz 2017/2018 obserwowano wyższą, istotną statystycznie efektywność szczepionki wysokodawkowej w porównaniu ze standardową szczepionką w prewencji hospitalizacji związanych z grypą – w pozostałych sezonach efekt liczbowo również wskazywał na wyższą efektywność szczepionki wysokodawkowej, ale nie osiągnął progu znamienności statystycznej.

Wyjątek stanowiło badanie *Machado 2021*, gdzie w sezonie 2017/2018 obserwowano mniejszą efektywność szczepionki wysokodawkowej, ale efekt ten nie był znamieny statystycznie, VE = -14,9% (95% CI: -31,5%; 5,8%).

#### 8.4.2.2 Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc

Informacje odnośnie ryzyka hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w danym sezonie grypy odnaleziono w badaniu *Machado 2021*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z powodu zapalenia płuc, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD.

Sezon grypy	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
2012/2013		<b>6,6 (1,2; 12,2)</b>
2013/2014		<b>5,9 (0,8; 11,3)</b>
2014/2015		2,9 (-1,7; 7,8)
2015/2016	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena hospitalizacji/wizyty na SOR	<b>5,8 (0,9; 11,0)</b>
2016/2017		4,7 (-0,7; 10,5)
2017/2018		2,1 (-7,2; 12,3)
Połączone sezony lata 2012-2018		<b>5,0 (2,9; 7,2)</b>

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczano jako  $(1 - \text{parametr}) \times 100$ , a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE.

Ogółem, efektywność szczepionki o wysokiej zawartości antygenu była wyższa w porównaniu ze szczepionką standardową w każdym z rozpatrywanych sezonów, a w niektórych sezonach (2012/2013, 2013/2014 oraz 2015/2016) obserwowano istotność statystyczną wyniku. W połączonej analizie dla wszystkich rozpatrywanych sezonów obserwowano wyższą, istotną efektywność szczepionki wysokodawkowej w porównaniu ze standardową, w zakresie hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, VE = 5,0% (95% CI: 2,9%; 7,2%).

#### 8.4.2.3 Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc

Informacje odnośnie oceny efektywności szczepienia w zakresie ochrony przed hospitalizacją z powodu grypy lub zapalenia płuc odnaleziono w dwóch analizowanych badaniach: *Richardson 2015* oraz *Young-Xu 2019*. Dane uzyskane z tych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
<b>Sezon grypy: 2010/2011</b>		
Richardson 2015	RR (rate ratio) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	2,0 (-40,0; 32,0)
		▪ Grupa 65-74 lat: -16,0 (-88,0; 29,0)
		▪ Grupa 75-84 lat: -44,0 (-152,0; 18,0)
		▪ Grupa ≥85 lat: <b>48,0 (8,0; 71,0)</b>
Young-Xu 2019	RR (rate ratio) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	11,0 (-2,0; 22,0)
		▪ Metoda 2: -9,0 (-21,0; 2,0)
<b>Sezon grypy: 2011/2012</b>		
Young-Xu 2019	RR (rate ratio) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	16,0 (-5,0; 33,0)
		▪ Metoda 2: 4,0 (-5,0; 13,0)
<b>Sezon grypy: 2012/2013</b>		
Young-Xu 2019	RR (rate ratio) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	10,0 (-3,0; 21,0)
		▪ Metoda 2: 4,0 (-6,0; 13,0)
<b>Sezon grypy: 2013/2014</b>		
Young-Xu 2019	RR (rate ratio) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	14,0 (-13,0; 34,0)
		▪ Metoda 2: -5,0 (-17,0; 6,0)
<b>Sezon grypy: 2014/2015</b>		
Young-Xu 2019	RR (rate ratio) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	<b>18,0 (4,0; 30,0)</b>
		▪ Metoda 2: <b>18,0 (12,0; 24,0)</b>
<b>Sezon grypy: 2015/2016</b>		
Young-Xu 2018	PERR (rate, Poisson) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	<b>25,0 (2,0; 43,0)</b>
		▪ Przed dopasowaniem: <b>23,0 (9,0; 35,0)</b>
<b>Połączone sezony lata 2010-2015</b>		
Young-Xu 2019	RR (rate ratio) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	<b>14,0 (6,0; 22,0)</b>
		▪ Metoda 2: 5,0 (0,0; 10,0)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczano jako  $(1 - \text{parametr}) \times 100$ , a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE.

Ogółem, w ciągu kolejnych sezonów grypy obserwowano liczbowo wyższą efektywność szczepionki wysokodawkowej wobec standardowej, w zakresie ochrony przed hospitalizacją z powodu grypy lub zapalenia płuc – pomimo braku istotnych statystycznie różnic w części poszczególnych sezonów, łączna analiza przeprowadzona w ramach badania *Young-Xu 2019* dla sezonów od 2010 do 2015 roku wskazywała na istotny statystycznie efekt, VE = 14,0% (95% CI: 6,0%; 22,0%). W badaniu *Richardson 2015*, prowadzonym w sezonie 2010/2011 nie obserwowano istotnego statystycznie efektu w całej analizowanej populacji, ale wśród uczestników w wieku przynajmniej 85 efektywność była nie tylko liczbowo znacznie

wyższa w porównaniu do efektu raportowanego dla całej analizowanej populacji (65 lat lub więcej), ale również istotna statystycznie: VE = 48,0% (95% CI: 8,0%; 71,0%).

#### 8.4.2.4 Hospitalizacja z przyczyn sercowo-oddechowych

Informacje odnośnie efektywności szczepienia TIV-HD w porównaniu ze szczepieniem TIV-SD w zakresie ochrony przed hospitalizacją z przyczyn sercowo-oddechowych przedstawiono w badaniu *Young-Xu 2019*. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z przyczyn sercowo-oddechowych, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie *Young-Xu 2019*.

Sezon grypy	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
2010/2011	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	<b>17,0 (9,0; 24,0)</b> ▪ Metoda 2: -2,0 (-6,0; 2,0)
2011/2012		<b>17,0 (10,0; 23,0)</b> ▪ Metoda 2: 0,0 (-7,0; 6,0)
2012/2013		<b>19,0 (10,0; 26,0)</b> ▪ Metoda 2: -4,0 (-11,0; 2,0)
2013/2014		<b>19,0 (11,0; 26,0)</b> ▪ Metoda 2: -1,0 (-8,0; 6,0)
2014/2015		<b>18,0 (12,0; 23,0)</b> ▪ Metoda 2: <b>6,0 (2,0; 10,0)</b>
Połączone sezony lata 2010-2015		<b>18,0 (15,0; 21,0)</b> ▪ Metoda 2: -3,0 (-8,0; 3,0)

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczano jako  $(1 - \text{parametr}) \times 100$ , a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE.

Szczepionka TIV-HD była bardziej efektywna niż szczepionka TIV-SD w każdym z raportowanych w badaniu sezonów grypy w ochronie szczepionych osób przed hospitalizacją z przyczyn sercowo-oddechowych, a obserwowany efekt był znamieny statystycznie. W szczególności, analiza dla połączonych sezonów grypy z lat 2010-2015 wskazała wyższą, istotną efektywność szczepionki wysokodawkowej wobec standardowej w ochronie uczestników przed hospitalizacją z przyczyn sercowo-oddechowych: VE = 18,0% (95% CI: 15,0%; 21,0%).

#### 8.4.2.5 Hospitalizacja z powodu zakażenia dróg moczowych

W badaniu *Young-Xu 2019* przedstawiono informacje odnośnie efektywności szczepionek w zakresie ochrony przed hospitalizacją z powodu zakażenia dróg moczowych – dane te podsumowano w tabeli poniżej.



Tabela 55. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z powodu zakażenia dróg moczowych, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie *Young-Xu 2019*.

Sezon grypy	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
2010/2011	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	-5,0 (-30,0; 15,0) ▪ Metoda 2: 0,0 (-9,0; 8,0)
2011/2012		-3,0 (-25,0; 15,0) ▪ Metoda 2: -6,0 (-29,0; 13,0)
2012/2013		-8,0 (-36,0; 14,0) ▪ Metoda 2: 5,0 (-13,0; 20,0)
2013/2014		-6,0 (-32,0; 14,0) ▪ Metoda 2: -17,0 (-39,0; 1,0)
2014/2015		1,0 (-17,0; 16,0) ▪ Metoda 2: -5,0 (-28,0; 13,0)
Połączone sezony lata 2010-2015		-5,0 (-34,0; 18,0) ▪ Metoda 2: 7,0 (-7,0; 19,0)

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczano jako  $(1 - \text{parametr}) \times 100$ , a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE.

W rozpatrywanych sezonach grypy obserwowano podobną efektywność szczepionki wysokodawkowej w porównaniu ze standardową, w zakresie ochrony przed hospitalizacją z powodu zakażenia dróg moczowych – w żadnym z tych sezonów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w efektywności obu szczepionek. Efektywność szczepionki nie różniła się istotnie pomiędzy szczepionkami TIV-HD oraz TIV-SD w przypadku połączonej analizy danych z 5 sezonów grypy, VE = -5,0% (95% CI: -34,0%; 18,0%).

#### 8.4.2.6 Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny

Informacje odnośnie efektywności szczepionek TIV-HD oraz TIV-SD w zakresie ochrony przed hospitalizacją z jakiegokolwiek przyczyny odnaleziono w badaniach *Richardson 2015*, *Miskulin 2018*, *Young-Xu 2018* oraz *Young-Xu 2019*. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 56. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
<b>Sezon grypy: 2010/2011</b>		
<i>Richardson 2015</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	1,0 (-16,0; 14,0)
<i>Young-Xu 2019</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	4,0 (-1,0; 9,0) ▪ Metoda 2: -2,0 (-3,0; -1,0)
<b>Sezon grypy: 2011/2012</b>		

Badanie	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
<i>Young-Xu 2019</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a ▪ Metoda 2: -1,0 (-4,0; 1,0)	<b>6,0 (2,0; 10,0)</b>
<b>Sezon grypy: 2012/2013</b>		
<i>Young-Xu 2019</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a ▪ Metoda 2: -1,0 (-3,0; 1,0)	<b>11,0 (6,0; 15,0)</b>
<b>Sezon grypy: 2013/2014</b>		
<i>Young-Xu 2019</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a ▪ Metoda 2: -4,0 (-6,0; -2,0)	<b>10,0 (5,0; 15,0)</b>
<b>Sezon grypy: 2014/2015</b>		
<i>Young-Xu 2019</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a ▪ Metoda 2: -4,0 (-7,0; -2,0)	<b>10,0 (7,0; 13,0)</b>
<b>Sezon grypy: 2015/2016</b>		
<i>Miskulin 2018</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a ▪ VE z HR bez dopasowania: 15,0 (-1,0; 29,0) ▪ VE z HR po dopasowaniu: 14,0 (-3,0; 27,0)	<b>14,6 (0,6; 26,5)*</b>
<i>Young-Xu 2018</i>	PERR (ang. <i>prior event rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a ▪ Przed dopasowaniem: 0,0 (-5,0; 5,0)	7,0 (-2,0; 14,0)
<b>Sezon grypy: połączone sezony lata 2010-2015</b>		
<i>Young-Xu 2019</i>	RR (rate, Poisson) dla hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny ▪ Metoda 2: -2,0 (-3,0; 0,0)	<b>10,0 (8,0; 12,0)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczono jako (1-parametr)×100, a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE.

W większości ocenianych sezonów grypy obserwowano istotnie wyższą efektywność szczepionki TIV-HD w zakresie ryzyka hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny, w porównaniu do szczepionki TIV-SD. W szczególności, połączona analiza dla 5 sezonów grypy (lata 2010-2015) przedstawiona w badaniu *Young-Xu 2019*, wskazywała na istotną statystycznie, wyższą efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu ze szczepieniem TIV-SD, w zapobieganiu hospitalizacji: VE = 10,0% (95% CI: 8,0%; 12,0%).

#### 8.4.2.7 Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon

W badaniu *Miskulin 2018* przedstawiono informacje odnośnie efektywności szczepienia w zakresie ochrony przed hospitalizacją z jakiegokolwiek przyczyny lub zgonem – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie *Miskulin 2018*.

Sezon grypy	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
2015/2016	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	<b>14,6 (1,3; 26,1)*</b> ■ VE z HR bez dopasowania: 15,0 (0,0; 28,0) ■ VE z HR po dopasowaniu: 14,0 (-2,0; 26,0)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczano jako (1-parametr)×100, a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE.

W sezonie 2015/2016 obserwowano istotną statystycznie, wyższą efektywność szczepionki z wysoką dawką antygeny, w porównaniu ze standardowym szczepieniem w zakresie zmniejszania ryzyka hospitalizacji niezależnie od przyczyny lub zgonu: VE = 14,6% (95% CI: 1,3%; 26,1%).

## 8.4.3 Zgony

### 8.4.3.1 Zgon z powodu grypy

W badaniu *Shay 2017* raportowano efektywność szczepienie w kontekście zmniejszenia ryzyka zgonu pogrypowego, który zdefiniowano jako zgon następujący w ciągu 30 dni po dacie zgłoszenia w systemie Medicare hospitalizacji lub wizyty na SOR z powodu grypy. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 58. Ocena efektywności szczepienia (VE): zgon z powodu grypy, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie *Shay 2017*.

Sezon grypy	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
2012/2013		<b>36,4 (9,0; 55,6)</b>
2013/2014	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	2,5 (-46,8; 35,3)
Połączone sezony grypy: 2012-2014		<b>24,0 (0,6; 41,8)</b> ■ Model 1: <b>23,5 (0,3; 41,3)</b>

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczano jako (1-parametr)×100, a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE.

W sezonie 2012/2013 obserwowano istotnie wyższą efektywność szczepienia TIV-HD w porównaniu ze szczepieniem TIV-SD w zmniejszaniu ryzyka zgonu z powodu grypy: VE = 36,4% (95% CI: 9,0%; 55,6%), ale w kolejnym sezonie efekt już nie był istotny, choć wciąż liczbowo wskazywał na korzyść TIV-HD: VE = 2,5% (95% CI: -46,8%; 35,3%). W połączonych sezonach grypowych 2012-2014 szczepionka HD była istotnie bardziej skuteczna: VE = 24,0% (95% CI: 0,6; 41,8).

### 8.4.3.2 Zgon z powodu grypy lub zapalenia płuc

W badaniu *Young-Xu 2020* oceniano efektywność szczepionki TIV-HD względem TIV-SD w kontekście zmniejszania ryzyka zgonu z powodu grypy lub zapalenia płuc. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 59. Ocena efektywności szczepienia (VE): zgon z powodu grypy lub zapalenia płuc, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie *Young-Xu 2020*.

Sezon grypy	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
<b>Wszyscy pacjenci</b>		
2012/2013	HR (ang. hazard ratio) wyznaczone w modelu proporcjonalnych hazardów Coxa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: 0,0 (-56,0; 36,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: 23,0 (-83,0; 67,0)</li> <li>▪ Późny okres grypowy: 4,0 (-143,0; 62,0)</li> </ul>
2013/2014		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: 10,0 (-88,0; 57,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: 32,0 (-17,0; 60,0)</li> <li>▪ Późny okres grypowy: 13,0 (-86,0; 59,0)</li> </ul>
2014/2015		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: 23,0 (-5,0; 43,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: <b>47,0 (21,0; 65,0)</b></li> <li>▪ Późny okres grypowy: 16,0 (-46,0; 52,0)</li> </ul>
Połączone sezony lata 2012-2015		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: 17,0 (-3,0; 37,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: <b>42,0 (24,0; 59,0)</b></li> <li>▪ Późny okres grypowy: 13,0 (-22,0; 48,0)</li> </ul>
<b>Wykluczenie osób z prawdopodobieństwem zgonu &gt; 5%</b>		
2012/2013	HR (ang. hazard ratio) wyznaczone w modelu proporcjonalnych hazardów Coxa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: -1,0 (-60,0; 36,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: 22,0 (-79,0; 73,0)</li> <li>▪ Późny okres grypowy: -5 (-696,0; 86,0)</li> </ul>
2013/2014		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: -2,0 (-124,0; 53,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: 37,0 (-9,0; 64,0)</li> <li>▪ Późny okres grypowy: 1,0 (-119,0; 55,0)</li> </ul>
2014/2015		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: 6,0 (-165,0; 67,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: <b>41,0 (9,0; 55,0)</b></li> <li>▪ Późny okres grypowy: -8,0 (-389,0; 76,0)</li> </ul>
Połączone sezony lata 2012-2015		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: 1,0 (-44,0; 46,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: <b>36,0 (10,0; 62,0)</b></li> <li>▪ Późny okres grypowy: -4,0 (-98,0; 89,0)</li> </ul>
<b>Analiza wrażliwości: model statystyczny uwzględniający dopasowanie i analizę reszt (ang. <i>two stage residual inclusion model</i>)</b>		
2012/2013	HR (ang. hazard ratio) wyznaczone w rozpatrywanym modelu	<b>29,0 (21,0; 36,0)</b>
2013/2014		11,0 (-1,0; 22,0)
2014/2015		<b>21,0 (11,0; 30,0)</b>
Połączone sezony lata 2012-2015		<b>23,0 (17,0; 28,0)</b>

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczano jako  $(1 - \text{parametr}) \times 100$ , a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE.

Ogółem, obserwowano istotnie większą efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu z TIV-SD w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu grypy lub zapalenia płuc, ale jedynie w przypadku rozpatrywania wysokiego okresu aktywności grypy danego sezonu – w połączonej analizie dla sezonów w latach 2012-2015 wzajemna efektywność obu szczepionek w zakresie ocenianego parametru wynosiła VE = 42,0% (95% CI: 24,0%; 59,0%). Efekt był wciąż istotny, gdy z analizy wykluczono uczestników z prawdopodobieństwem zgonu >5%: VE = 36,0% (95% CI: 10,0%; 62,0%). Wyniki te potwierdziła analiza w dodatkowym modelu statystycznym, VE = 23,0% (17,0%; 28,0%).

### 8.4.3.3 Zgon z przyczyn sercowo-oddechowych

Autorzy badania *Young-Xu 2020* rozpatrywali efektywność szczepionki TIV-HD oraz TIV-SD w kontekście zgonów z przyczyn sercowo-oddechowych. Dane uzyskane w badaniu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 60. Ocena efektywności szczepienia (VE): zgon z przyczyn sercowo-oddechowych, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie *Young-Xu 2020*.

Sezon grypy	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)	
<b>Wszyscy pacjenci</b>			
2012/2013	HR (ang. hazard ratio) wyznaczone w modelu proporcjonalnych hazardów Coxa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: 5,0 (-41,0; 37,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: <b>23,0 (13,0; 32,0)</b></li> <li>▪ Późny okres grypowy: 3,0 (-39,0; 32,0)</li> </ul>	
2013/2014		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: 7,0 (-8,0; 20,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: <b>28,0 (19,0; 35,0)</b></li> <li>▪ Późny okres grypowy: 9,0 (-5,0; 22,0)</li> </ul>	
2014/2015		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: <b>14,0 (8,0; 20,0)</b></li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: <b>30,0 (23,0; 36,0)</b></li> <li>▪ Późny okres grypowy: <b>13,0 (2,0; 22,0)</b></li> </ul>	
Połączone sezony lata 2012-2015		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: <b>13,0 (7,0; 18,0)</b></li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: <b>27,0 (23,0; 32,0)</b></li> <li>▪ Późny okres grypowy: <b>11,0 (3,0; 19,0)</b></li> </ul>	
<b>Wykluczenie osób z prawdopodobieństwem zgonu &gt; 5%</b>			
2012/2013		HR (ang. hazard ratio) wyznaczone w modelu proporcjonalnych hazardów Coxa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: -4,0 (-130,0; 53,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: 24,0 (-18,0; 51,0)</li> <li>▪ Późny okres grypowy: -3,0 (-34,0; 21,0)</li> </ul>
2013/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: 2,0 (-30,0; 26,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: <b>21,0 (4,0; 35,0)</b></li> <li>▪ Późny okres grypowy: 0,0 (-28,0; 22,0)</li> </ul>		
2014/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: 8,0 (-18,0; 28,0)</li> </ul>		

Sezon grypy	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wysoki okres grypowy: <b>31,0 (19,0; 41,0)</b></li> <li>▪ Późny okres grypowy: 7,0 (-13,0; 24,0)</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny okres grypowy: 2,0 (-28,0; 32,0)</li> <li>▪ Wysoki okres grypowy: <b>25,0 (12,0; 38,0)</b></li> <li>▪ Późny okres grypowy: 1,0 (-12,0; 15,0)</li> </ul>
Połączone sezony lata 2012-2015		
<b>Analiza wrażliwości: model statystyczny uwzględniający dopasowanie i analizę reszt (ang. <i>two stage residual inclusion model</i>)</b>		
2012/2013		<b>26,0 (2,0; 44,0)</b>
2013/2014	HR (ang. hazard ratio) wyznaczone w rozpatrywanym modelu	<b>29,0 (27,0; 30,0)</b>
2014/2015		<b>31,0 (30,0; 32,0)</b>
Połączone sezony lata 2012-2015		<b>30,0 (23,0; 38,0)</b>

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczano jako  $(1 - \text{parametr}) \times 100$ , a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE.

Obserwowano istotnie wyższą efektywność szczepionki wysokodawkowej w porównaniu ze standardowym, w zakresie zmniejszania ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-oddechowych w każdym z rozpatrywanych sezonów – w okresie wysokiej aktywności wirusowej. W szczególności, analiza dla połączonych sezonów (lata 2012-2015) wskazywała istotnie większą efektywność szczepionki wysokodawkowej: VE = 27,0% (95% CI: 23,0%; 32,0%). Efekt ten był również istotny w przypadku, gdy z analizy wykluczono osoby ze stosunkowo wysokim prawdopodobieństwem zgonu (>5%): VE = 25,0% (95% CI: 12,0%; 38,0%). Analiza wrażliwości przeprowadzona z wykorzystaniem bardziej zaawansowanego modelu statystycznego potwierdziła te obserwacje (VE = 30,0% [95% CI: 23,0%; 38,0%] dla analizy danych z połączonych sezonów grypy).

#### 8.4.3.4 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

Efektywność szczepionki w kontekście zgonu z jakiegokolwiek przyczyny rozpatrywano w dwóch badaniach – *Richardson 2015* oraz *Miskulin 2018*. Dane uzyskane w tych badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Ocena efektywności szczepienia (VE): zgon z jakiegokolwiek przyczyny, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD.

Badanie	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
<b>Sezon grypy: 2010/2011</b>		
<i>Richardson 2015</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	-5,0 (-26,0; 13,0)
<b>Sezon grypy: 2015/2016</b>		
<i>Miskulin 2018</i>	RR ( <i>rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a	-3,5 (-34,6; 20,4)*
		▪ VE z HR bez dopasowania: -3,0 (-36,0; 21,0)

Badanie	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
		▪ VE z HR po dopasowaniu: -3,0 (-35,0; 22,0)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczono jako (1-parametr)×100, a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE.

Zarówno w sezonie 2010/2011 (*Richardson 2015*), jak również w sezonie 2015/2016 (*Miskulin 2018*) nie obserwowano istotnych różnic w efektywności szczepionek TIV-HD oraz TIV-SD w zapobieganiu zgonom bez względu na przyczynę.

#### 8.4.4 Wizyty lekarskie/w oddziałach opieki zdrowotnej niezakończone hospitalizacją

Informacje o efektywności szczepienia w kontekście zmniejszenia częstości wizyt lekarskich (lub innych usług opieki zdrowotnej) niezakończonych hospitalizacją przedstawiono w badaniu *Young-Xu 2018*.

Tabela 62. Ocena efektywności szczepienia (VE): wizyty lekarskie/w oddziałach opieki zdrowotnej niezakończone hospitalizacją, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie *Young-Xu 2018*.

Sezon grypy	Parametr definiujący VE <sup>^</sup>	% VE (95% CI)
2015/2016	PERR (ang. <i>prior event rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena wizyt z powodu grypy lub zapalenia płuc	14,0 (-8,0; 32,0) ▪ Przed dopasowaniem: 7,0 (-7,0; 18,0)
	PERR (ang. <i>prior event rate ratio</i> ) wyznaczone w modelu regresji Poisson'a, ocena wizyt bez względu na przyczynę	<b>5,0 (2,0; 8,0)</b> ▪ Przed dopasowaniem: <b>2,0 (1,0; 4,0)</b>

<sup>^</sup> w każdym przypadku VE obliczono jako (1-parametr)×100, a więc efektywność szczepionki wyrażała procentową zmianę danego parametru wyrażoną w taki sposób, by korzystny kierunek efektu wyrażała dodatnia, a niekorzystny – ujemna wartość VE.

Analizę prowadzono w sezonie grypy 2015/2016 i w przypadku oceny wizyt z powodu grypy lub zapalenia płuc, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w efektywności szczepionki o zwiększonej zawartości antygenów w porównaniu ze szczepienia standardowego. Z kolei, odnotowano istotnie wyższą efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu z TIV-SD w zmniejszaniu częstości wizyt lekarskich bez względu na przyczynę – VE = 5,0% (95% CI: 2,0%; 8,0%).

## 9 Efektywność szczepionki (VE) QIV/TIV-HD vs QIV/TIV-SD – metaanalizy badań RCT i RWE

Wykorzystując wyniki badań RCT oraz badań RWE, podsumowano uzyskane informacje odnośnie efektywności szczepionki TIV-HD w porównaniu z TIV-SD w postaci metaanaliz, w zakresie istotnych punktów końcowych definiujących efektywność kliniczną szczepionki (przedstawiono te punkty, które pozwalały na przeprowadzenie metaanalizy przynajmniej 2 badań). Ostatecznie, efektywność szczepionki podsumowano dla oceny laboratoryjnie potwierdzonego/prawdopodobnego zakażenia wirusem grypy, hospitalizacji (z powodu grypy, z powodu zapalenia płuc, z powodu grypy lub zapalenia płuc oraz z jakiegokolwiek przyczyny) oraz zgonu (niezależnie od przyczyny).

Zaplanowano metaanalizy osobno dla badań RCT oraz łącznie dla badań RCT i RWE – możliwość przeprowadzenia analiz zależała od dostępności danych, więc nie dla wszystkich ocenianych punktów końcowych udało się zestawić takie dwie oceny. W większości analizowanych badań autorzy prezentowali efektywność szczepionki w oparciu o stosunek częstości ocenianych zdarzeń (RR, ang. *rate ratio*), który wyznaczano w dopasowanym modelu regresji Poissona – w prezentowanych metaanalizach przyjęto również ten parametr jako miarę efektywności, którą zdefiniowano jako  $(1-RR) \times 100$ . Z uwagi na fakt, że w badaniu *Balasubramani 2020* raportowano jedynie efektywność szczepionki w kontekście parametru OR (iloraz szans), a także fakt, że w badaniu tym oceniano skuteczność jedynie wobec zakażenia wirusem grypy typu A, wyniki tego badania nie zostały uwzględnione w metaanalizach (w badaniu tym raportowano jedynie laboratoryjnie potwierdzone zakażenie wirusem grypy). W badaniu *Young-Xu 2018* z kolei raportowano wyniki w kontekście parametru PERR (ang. *prior event rate ratio*), który był w zasadzie stosunkiem częstości zdarzeń skorygowanych częstością zdarzeń w okresie wyjściowym (definiowanym jako czas od końca poprzedniego sezonu grypy do daty szczepienia) – z uwagi na fakt, że tak zdefiniowany parametr w dalszym ciągu wyrażał stosunek częstości rozpatrywanych zdarzeń, badanie to zostało wykorzystane w obliczeniach. Ponadto, z obliczeń wykluczono również badanie *Izurieta 2015*, gdyż próba ta prezentowała wyniki w tym samym okresie i dla takiej samej populacji co badanie *Shay 2017*, co przekładało się na prawie identyczny wynik oceny efektywności szczepienia w obu tych badaniach – podobne podejście zastosowano w przeglądach systematycznych *Lee 2018* oraz *Lee 2021* i *Lee 2023* (kolejne aktualizacje przeglądu *Lee 2018*), w których również metaanalizowano efektywność szczepionki wysokodawkowej w porównaniu ze szczepionką o standardowej zawartości antygeny.

Metaanalizy przeprowadzono wykorzystując metodę odwrotnych wariacji, pozwalającą na połączenie raportowanych w badaniach efektów szczepienia pomiędzy analizowanymi grupami. W przypadku gdy



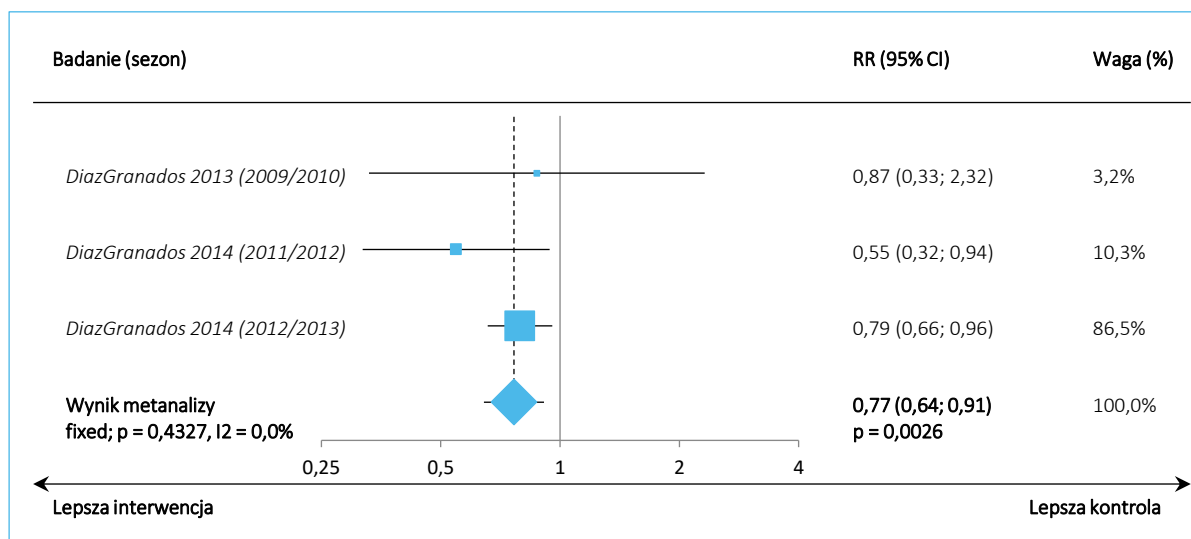
dane badanie raportowało wyniki z kilku sezonów grypy, do modelu metaanaliz wprowadzono osobno dane dla każdego sezonu (podobnie postępowano w przeglądach systematycznych *Lee 2018* oraz *Lee 2021* i *Lee 2023*). W metaanalizach wykorzystywano wyniki raportowane jako główne w danej analizie (najczęściej, wyniki modeli z dopasowaniem względem wybranych czynników) – wyjątek stanowiło badanie *Miskulin 2018*, w którym stosunek częstości zdarzeń dla danego punktu końcowego obliczono samodzielnie na podstawie danych odnośnie częstości prezentowanej w badaniu. Wyniki na wykresach przedstawiono w postaci RR, natomiast w tabeli podsumowującej wyniki metaanaliz wartości te przeliczono dodatkowo na efektywność szczepionki  $VE = (1-RR) \times 100$  i wyrażono w procentach.

W ramach analizy wrażliwości, wykonano również dodatkowe obliczenia metaanaliz, w których uwzględniono badanie *DANFLU-1*, porównujące szczepienie QIV-HD i QIV-SD – taka analiza była możliwa dla oceny hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc, z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Dodatkowo, wykorzystując dane z tego badania, można było przeprowadzić dodatkowe metaanalizy dla oceny hospitalizacji z powodu choroby oddechowej oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych.

## 9.1 Laboratoryjnie potwierdzona grypa/prawdopodobne zakażenie wirusem grypy

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę badań RCT dla częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy (w badaniach RCT nie raportowano prawdopodobnego zakażenia wirusem grypy) po szczepieniu uczestników TIV-HD oraz TIV-SD. W obliczeniach wykorzystano dane z badań *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014*.

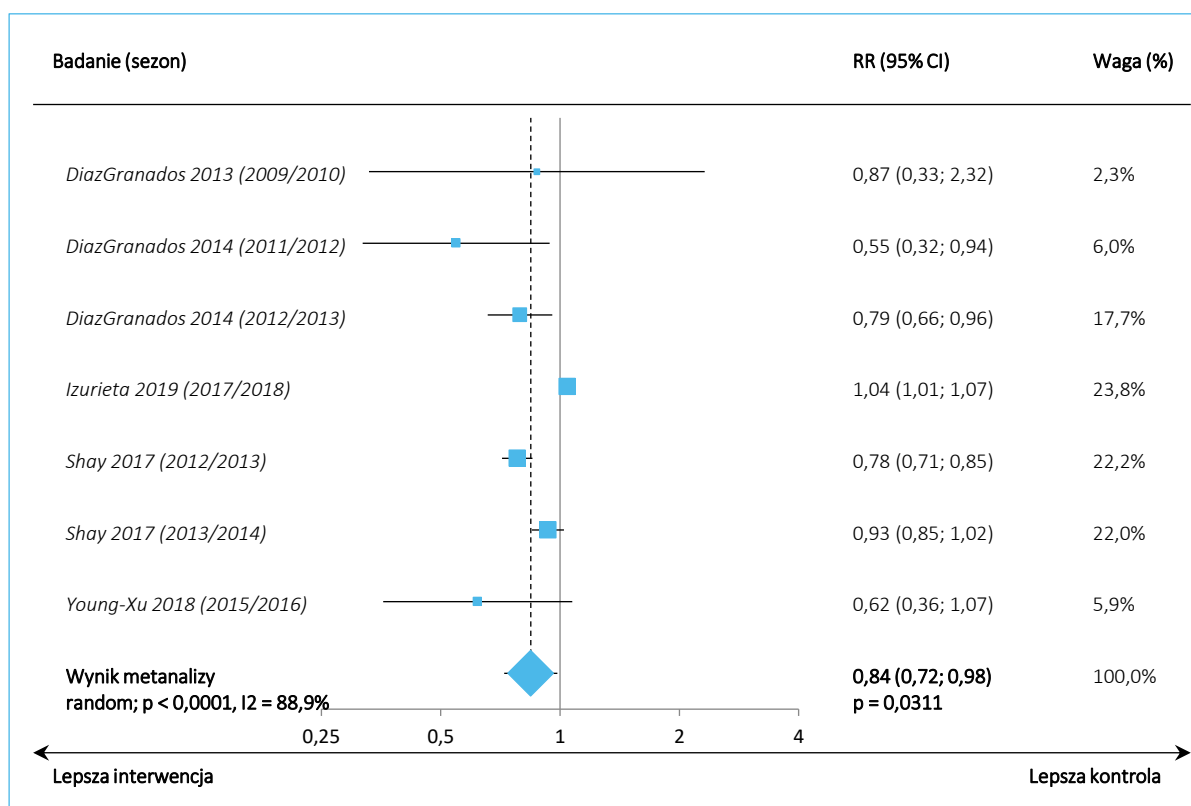
Wykres 22. Laboratoryjnie potwierdzona grypa, metaanaliza badań RCT, metoda odwrotnych wariacji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD.



Metaanaliza danych wskazywała na statycznie istotne zmniejszenie częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy po zastosowaniu szczepionki TIV-HD w porównaniu ze szczepieniem TIV-SD: RR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,91),  $p = 0,0026$ . Z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych ( $p = 0,4327$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych. Obliczony efekt wskazywał na wyższą o 23% efektywność szczepionki TIV-HD: VE = 23,0% (95% CI: 9,0%; 36,0%).

Z kolei na wykresie poniżej przedstawiono wyniki. W badaniach RCT oraz w próbie *Young-Xu 2018* oceniano laboratoryjnie potwierdzoną grypę, natomiast w pozostałych badaniach RWE – prawdopodobne zakażenie wirusem grypy, które definiowano jako wizyta lekarska, na której wykonano szybki test na obecność wirusa grypy i przepisano pacjentowi oseltamiwir. Wyniki metaanalizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 23. Laboratoryjnie potwierdzona grypa/prawdopodobne zakażenie wirusem grypy, metaanaliza badań RCT oraz RWE, metoda odwrotnych wariancji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD.

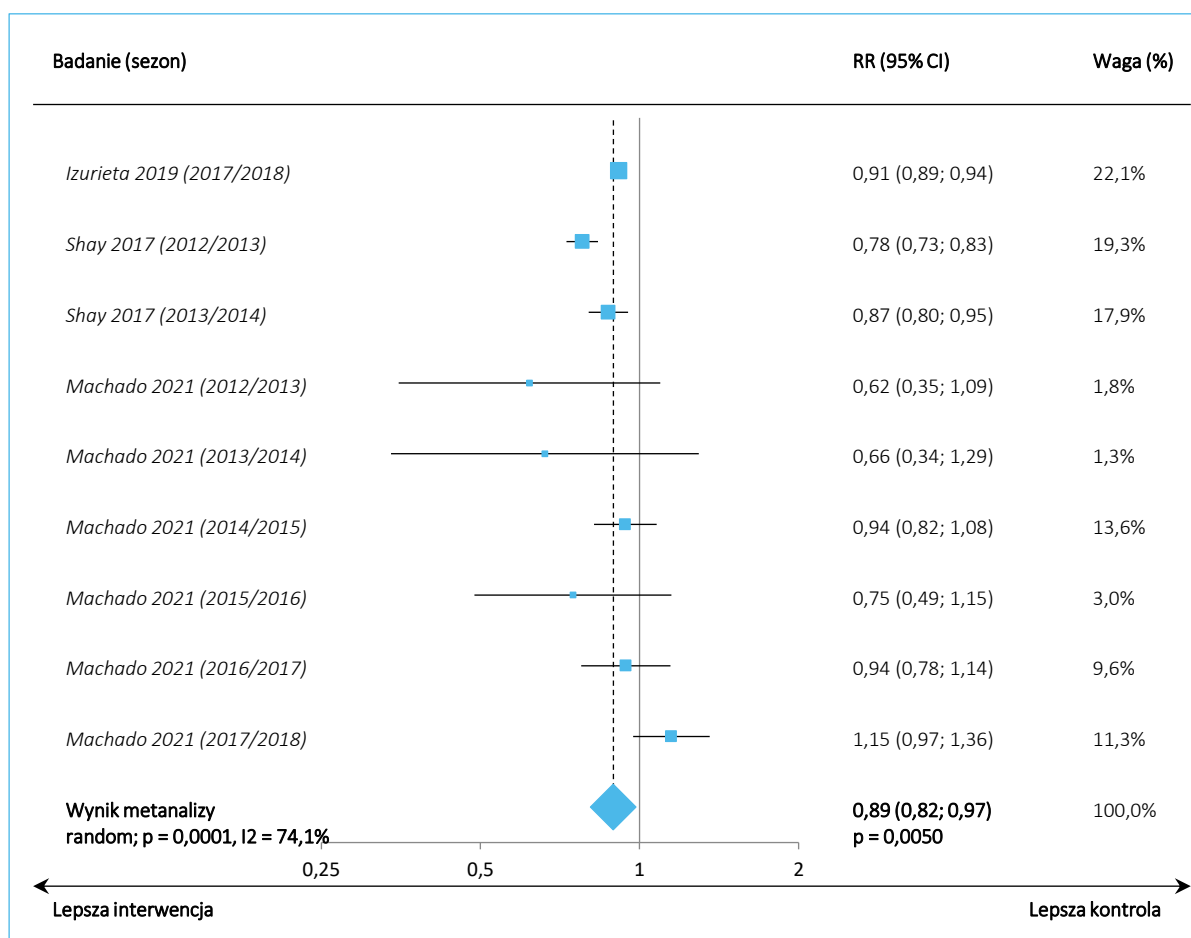


Szczepienie TIV-HD istotnie zmniejszało ryzyko wystąpienia zakażenia wirusem grypy (potwierzonego lub podejrzanego), w porównaniu do szczepienia TIV-SD: RR = 0,84 (95% CI; 0,72; 0,98),  $p = 0,0311$ . Z uwagi na istotną heterogeniczność analizowanych danych, ( $p < 0,0001$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych (*random*). Obliczony efekt wskazywał na wyższą o 16% efektywność szczepionki TIV-HD: VE = 16,0% (95% CI: 2,0%; 28,0%).

## 9.2 Hospitalizacje/wizyty na SOR z powodu grypy

Dane odnośnie oceny efektywności szczepienia w kontekście hospitalizacji lub wizyty na SOR z powodu zakażenia wirusem grypy uzyskano z badań bez randomizacji, reprezentujących rzeczywistą praktykę kliniczną. W obliczeniach wykorzystano dane z badań *Izurieta 2019*, *Shay 2017*, oraz *Machado 2021*. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 24. Hospitalizacje/wizyty SOR z powodu grypy, metaanaliza badań RWE, metoda odwrotnych wariacji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD.

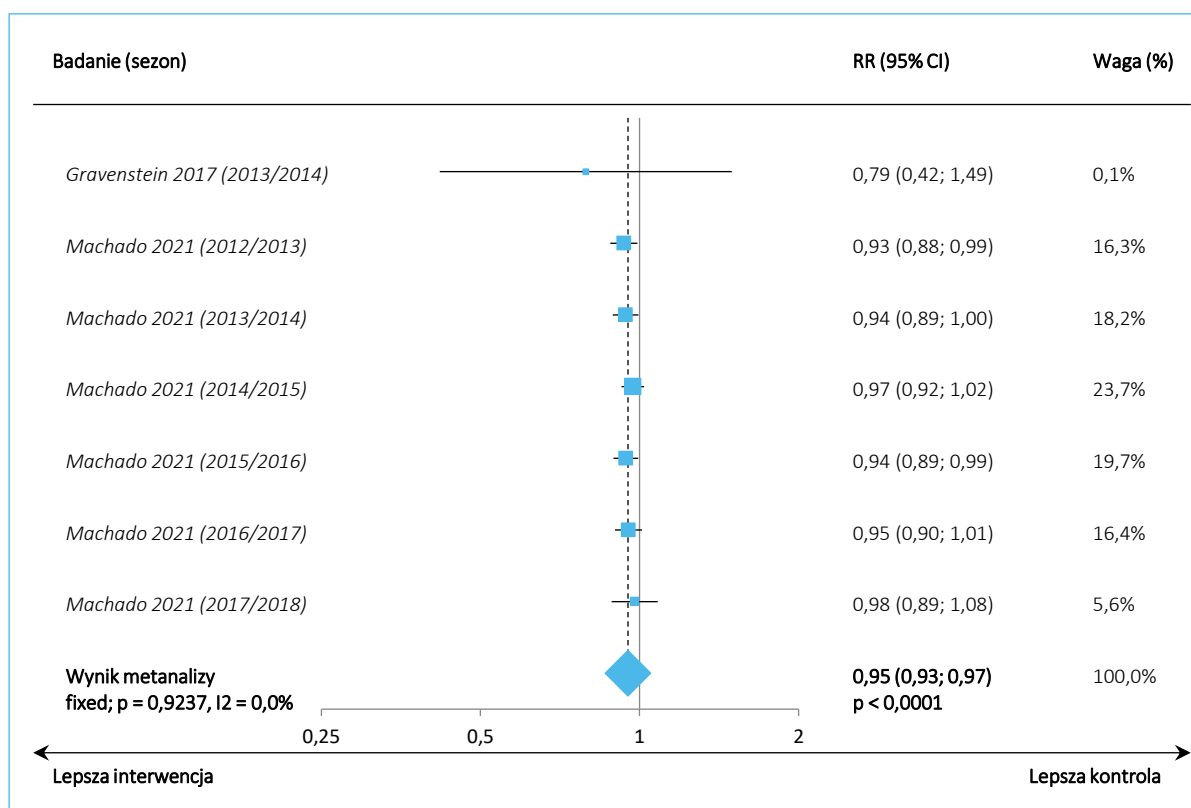


Szczepienie TIV-HD skutkowało zmniejszeniem częstości hospitalizacji/wizyt na SOR z powodu grypy, w porównaniu ze szczepieniem standardowym TIV-SD: RR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,97), a wynik ten był znamiennej statystycznie ( $p = 0,0050$ ). Obliczenia prowadzono w modelu efektów losowych (*random*), z uwagi na zaobserwowaną istotną heterogeniczność analizowanych danych ( $p = 0,0001$ ). Wyrażając wynik w kontekście efektywności szczepienia, obserwowano wyższą o 11% efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu do szczepionki TIV-SD: VE = 11,0% (95% CI: 3,0%; 18,0%).

### 9.3 Hospitalizacje/wizyty na SOR z powodu zapalenia płuc

Opisywany punkt końcowy oceniono w jednym badaniu RCT (*Gravenstein 2017*), oraz w jednym badaniu RWE (*Machado 2021*), na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy danych obu tych badań.

Wykres 25. Hospitalizacje/wizyty SOR z powodu zapalenia płuc, metaanaliza badań RCT oraz RWE, metoda odwrotnych wariacji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD.

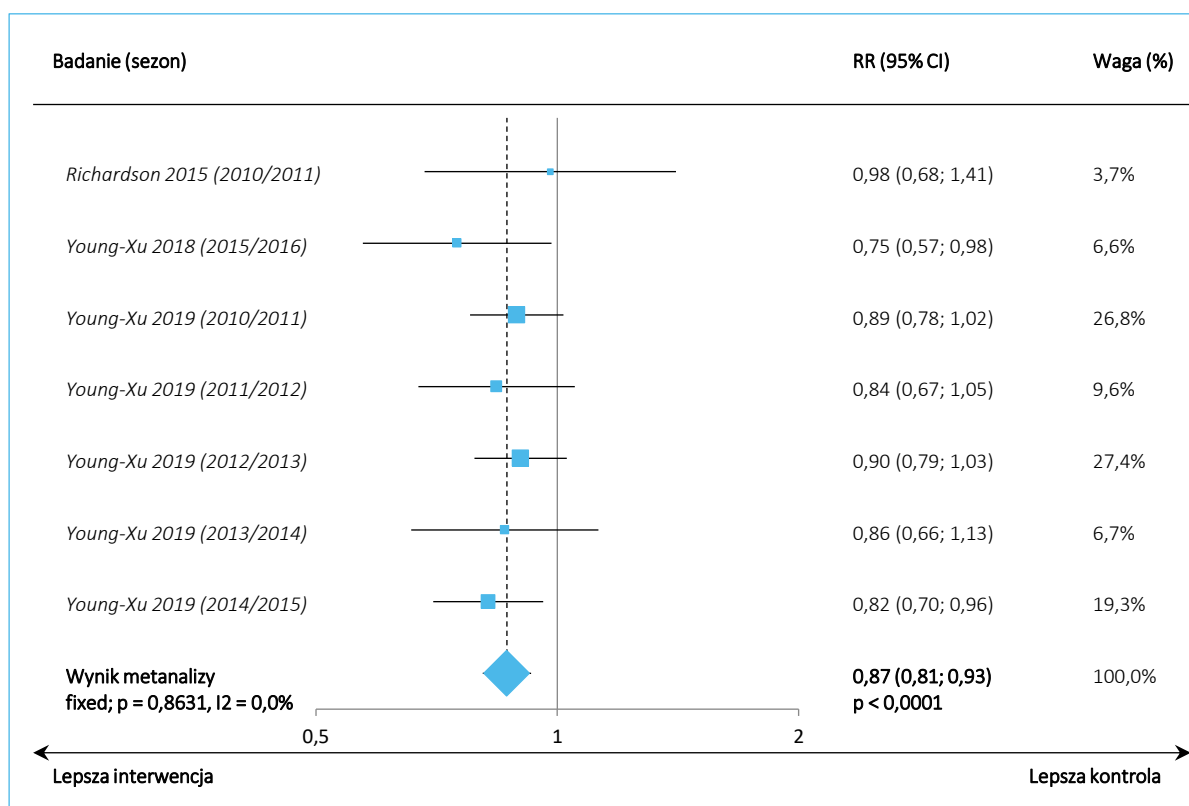


W metaanalizie danych z analizowanych badań odnotowano istotne zmniejszenie częstości hospitalizacji/wizyt SOR z powodu zapalenia płuc: RR = 0,95 (95% CI: 0,93; 0,97),  $p < 0,0001$ . W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ( $p < 0,0001$ ). Ogólnie, wynik świadczył o większej o 5% efektywności szczepienia TIV-HD w porównaniu z TIV-SD: VE = 5,0% (95% CI: 3,0%; 7,0%).

## 9.4 Hospitalizacje z powodu grypy lub zapalenia płuc

Informacje odnośnie częstości hospitalizacji (bez uwzględnienia wizyt na SOR) z powodu grypy lub zapalenia płuc przedstawiono w badaniach RWE: *Richardson 2015*, *Young-Xu 2018* oraz *Young-Xu 2019*. Metaanalizę danych z tych badań podsumowano na wykresie poniżej.

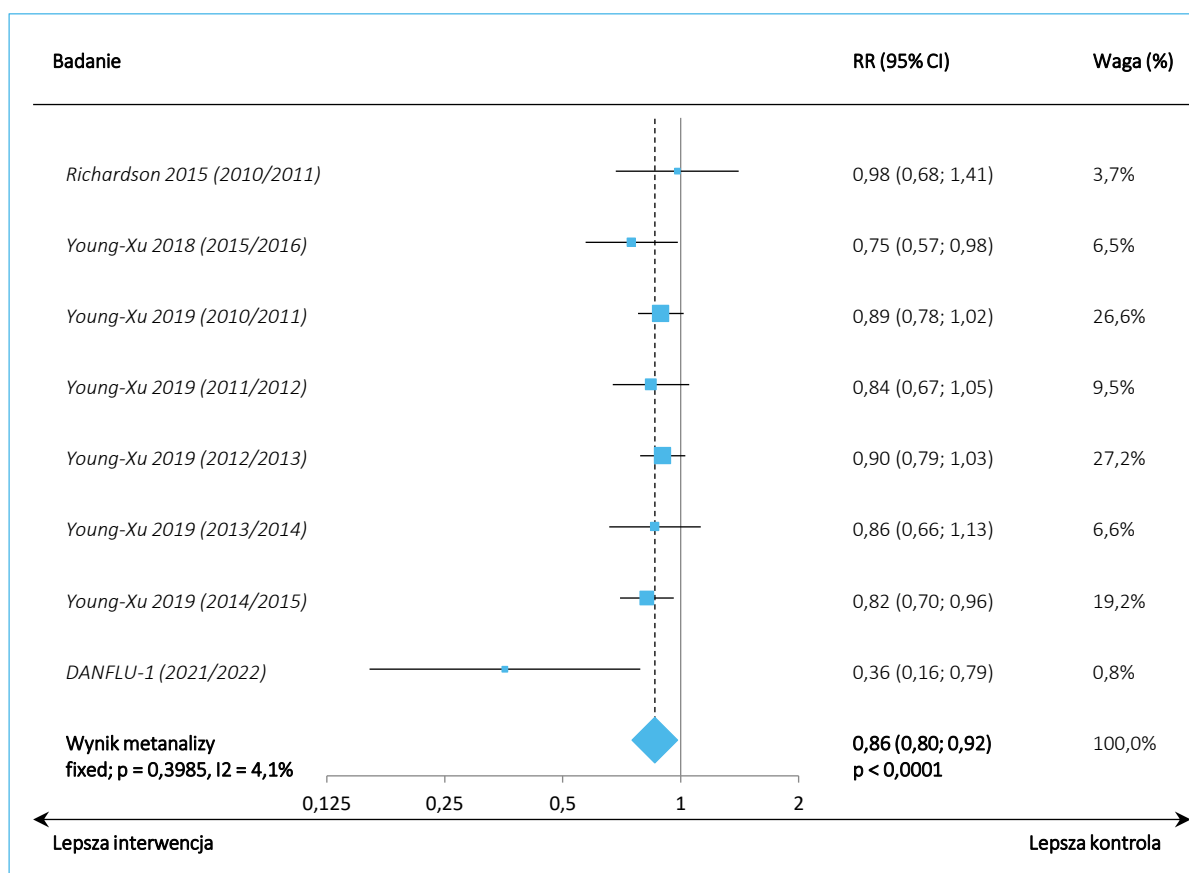
Wykres 26. Hospitalizacje z powodu grypy lub zapalenia płuc, metaanaliza badań RWE, metoda odwrotnych wariacji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD.



W metaanalizie ocenianych badań obserwowano istotne zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc po zastosowaniu u uczestnika szczepionki TIV-HD, w porównaniu ze szczepionką TIV-SD: RR = 0,87 (95% CI: 0,81; 0,93),  $p < 0,0001$ . W obliczeniach, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,8631$ ), przyjęto model efektów stałych (*fixed*). Ogółem, obserwowany wynik wskazywał większą o 13% efektywność szczepionki TIV-HD nad TIV-SD: VE = 13,0% (95% CI: 7,0%; 19,0%).

W ramach analizy wrażliwości, dołączono do metaanalizowanych badań oceniających szczepienie TIV-HD vs TIV-SD badanie *DANFLU-1*, w którym oceniano z kolei szczepionki QIV-HD vs QIV-SD – tym samym metaanaliza prezentowała ogólnie wyniki porównania szczepionek HD vs SD. Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 27. Hospitalizacje z powodu grypy lub zapalenia płuc, metaanaliza badań RWE oraz badania DANFLU-1 (analiza wrażliwości), metoda odwrotnych wariacji, porównanie HD vs SD.

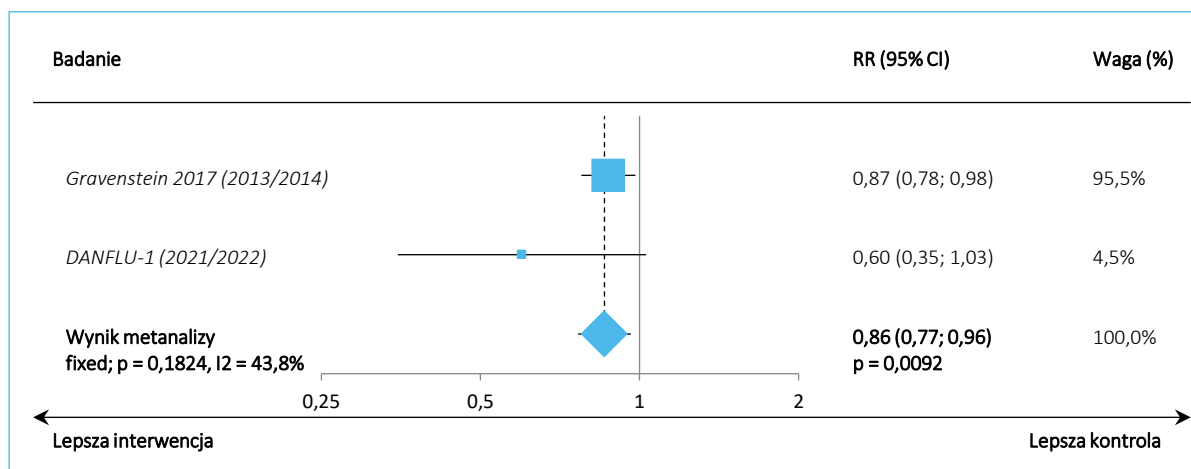


Uwzględnienie w ocenie badania *DANFLU-1* nie zmieniało wniosku płynącego z wcześniejszych metaanaliz – szczepionki wysokodawkowe były bardziej efektywne od standardowych w zakresie zmniejszania ryzyka hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc: RR = 0,86 (95% CI: 0,80; 0,92),  $p < 0,0001$ . Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności ( $p = 0,3985$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*). Efektywność szczepienia HD wynosiła więc VE = 14,0% (95% CI: 8,0%; 20,0%).

## 9.5 Hospitalizacje z powodu choroby oddechowej

Informacje odnośnie hospitalizacji z powodu ogólnej choroby oddechowej odnaleziono tylko w jednym badaniu (RCT) porównującym szczepionki TIV-HD ze szczepionkami TIV-SD – *Gravenstein 2017*, a także w badaniu *DANFLU-1*, które oceniało porównanie QIV-HD vs QIV-SD. Wykonano metaanalizę tych badań, ale z uwagi na niezgodne szczepienie miała ona jedynie charakter dodatkowej analizy wrażliwości, badającej ogólny efekt szczepionek HD względem szczepionek SD. Wyniki obliczeń pokazano na wykresie poniżej.

Wykres 28. Hospitalizacje z powodu choroby oddechowej, metaanaliza badań RCT oraz badania *DANFLU-1* (analiza wrażliwości), metoda odwrotnych wariacji, porównanie HD vs SD.



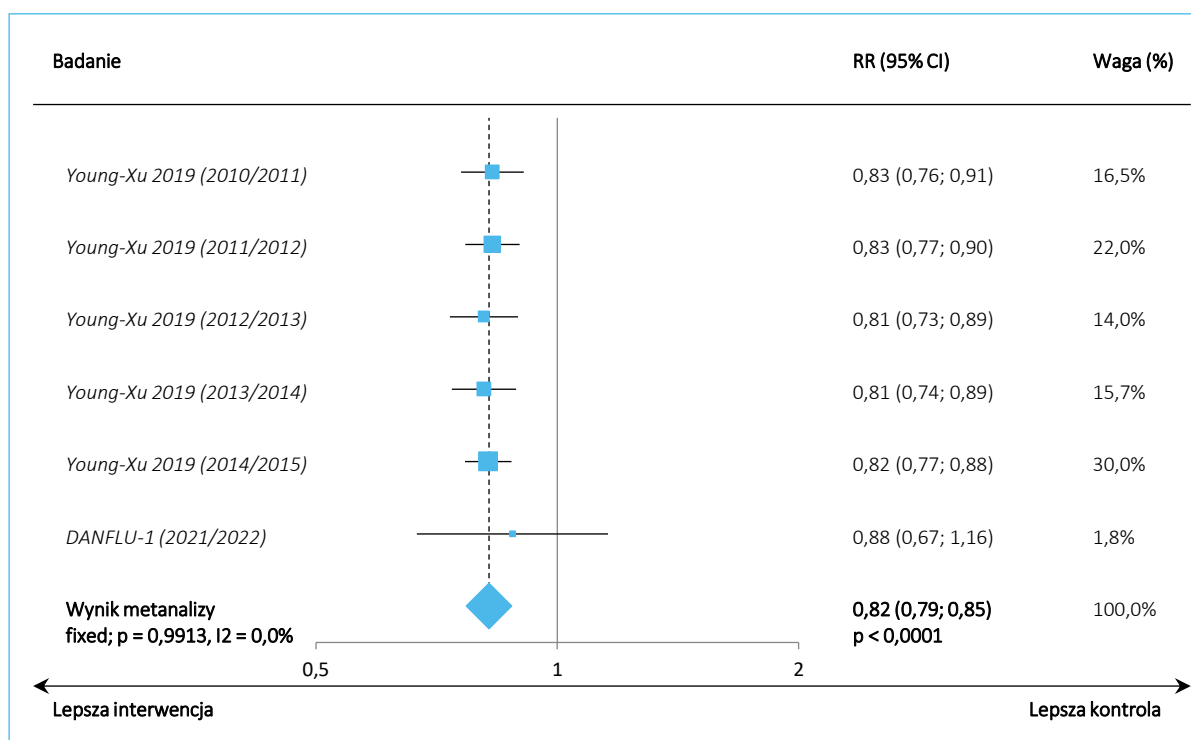
Ogółem, odnotowano istotnie wyższą efektywność szczepionki wysokodawkowej nad szczepieniem o standardowej dawce w zakresie ryzyka hospitalizacji z powodu choroby oddechowej: RR = 0,86 (95% CI: 0,77; 0,96), p = 0,0092. Obliczenia wykonano w ramach modelu efektów stałych (*fixed*), z uwagi na brak istotnej heterogeniczności ocenianych badań (p = 0,1824). Efektywność szczepionki HD względem SD wyniosła więc 14,0% (95% CI: 4,0%; 23,0%).

## 9.6 Hospitalizacje z przyczyn sercowo-oddechowych

Informacje odnośnie tak zdefiniowanego punktu końcowego przedstawiono tylko w jednym badaniu RWE oceniającym porównanie szczepionek TIV-HD vs TIV-SD: *Young-Xu 2019*. Z uwagi na fakt, że punkt ten raportowano również w badaniu *DANFLU-1*, porównującym szczepionki QIV-HD ze szczepionkami QIV-SD, przeprowadzono metaanalizę obu badań. Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.



Wykres 29. Hospitalizacje z przyczyn sercowo-oddechowych, metaanaliza badań RWE oraz badania DANFLU-1 (analiza wrażliwości), metoda odwrotnych wariacji, porównanie HD vs SD.



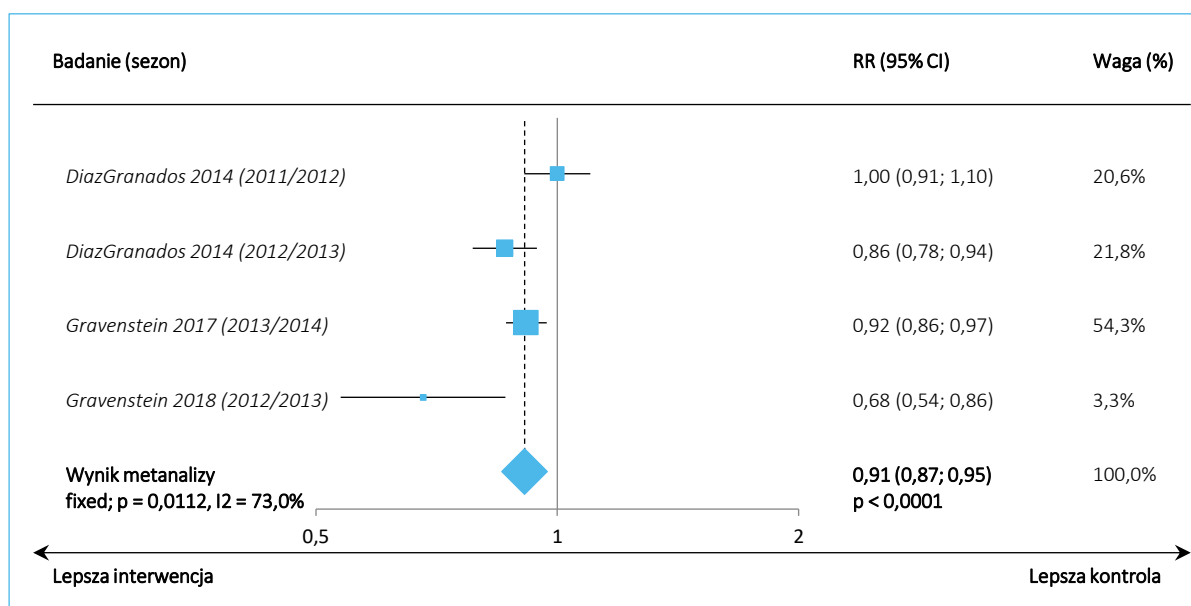
Szczepienie szczepionką o wysokiej dawce antygeny wirusa grypy było bardziej efektywne niż standardowe szczepienie w zakresie zmniejszania ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych: RR = 0,82 (95% CI: 0,79; 0,85),  $p < 0,0001$ . W metaanalizie nie odnotowano istotnej heterogeniczności ( $p = 0,9913$ ), więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*). Efektywność szczepionki HD względem SD wynosiła więc 18,0% (95% CI: 15,0%; 21,0%).

## 9.7 Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny

Informacje odnośnie punktu końcowego – hospitalizacji bez względu na przyczynę, odnaleziono zarówno w badaniach RCT, jak również w badaniach RWE. W przypadku badań RCT, opisywany punkt końcowy raportowały badania *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018*, natomiast w przypadku badań RWE ocenę częstości hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny rozpatrywano w badaniach *Richardson 2015*, *Miskulin 2018*, *Young-Xu 2018* oraz *Young-Xu 2019*.

Metaanalizę danych dla częstości hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny po szczepieniu TIV-HD lub TIV-SD na podstawie danych z badań RCT podsumowano na wykresie poniżej.

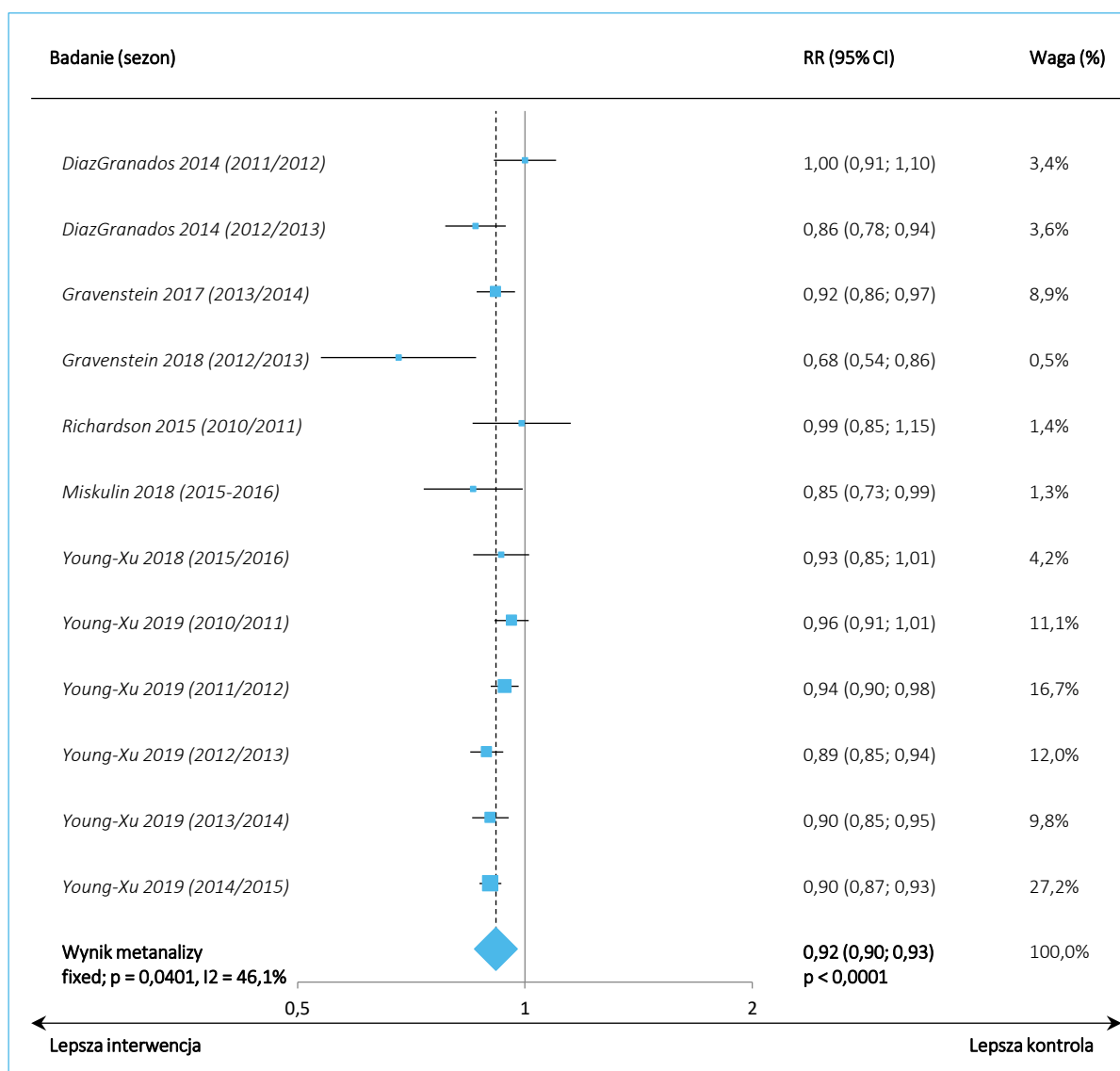
Wykres 30. Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny, metaanaliza badań RCT, metoda odwrotnych wariacji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD.



W metaanalizie uwzględnianych badań RCT obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny po zastosowaniu szczepionki wysokodawkowej, w porównaniu ze standardową szczepionką: RR = 0,91 (95% CI: 0,87; 0,95),  $p < 0,0001$ . Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,0112$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*). Uzyskane wyniki wskazywały na większą o 9% efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu ze szczepieniem TIV-SD: VE = 9,0% (95% CI: 5,0%; 13,0%).

Metaanalizę danych dla badań z randomizacją oraz badań RWE przedstawiono z kolei na wykresie poniżej.

Wykres 31. Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny, metaanaliza badań RCT i RWE, metoda odwrotnych wariacji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD.

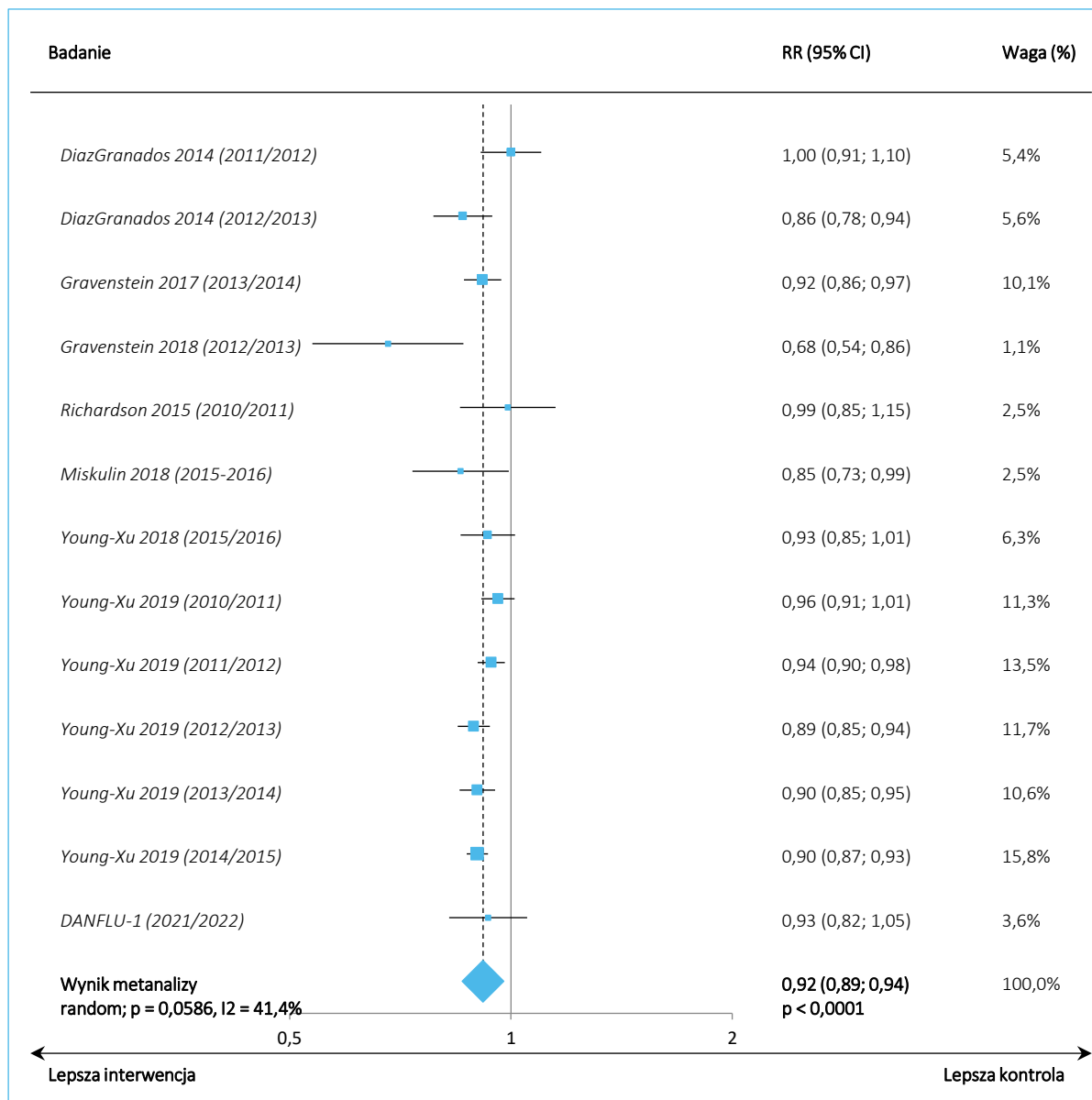


W bardziej ogólnej metaanalizie, obejmującej zarówno badania z randomizacją, jak i próby RWE, również obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości hospitalizacji bez względu na przyczynę wśród osób szczepionych szczepionką wysokodawkową, w porównaniu ze szczepionką o standardowej zawartości antygenów wirusa grypy: RR = 0,92 (95% CI: 0,90; 0,93),  $p < 0,0001$ . Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,0401$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*). Ogółem, efektywność szczepionki TIV-HD była wyższa o 8% w porównaniu z TIV-SD, VE = 8,0% (95% CI: 7,0%; 10,0%).

W ramach analizy wrażliwości, dołączono do metaanalizowanych badań oceniających szczepienie TIV-HD vs TIV-SD badanie *DANFLU-1*, w którym oceniano z kolei szczepionki QIV-HD vs QIV-SD – tym samym

metaanaliza prezentowała ogólnie wyniki porównania szczepionek HD vs SD. Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 32. Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny, metaanaliza badań RWE oraz badania *DANFLU-1* (analiza wrażliwości), metoda odwrotnych wariancji, porównanie HD vs SD.

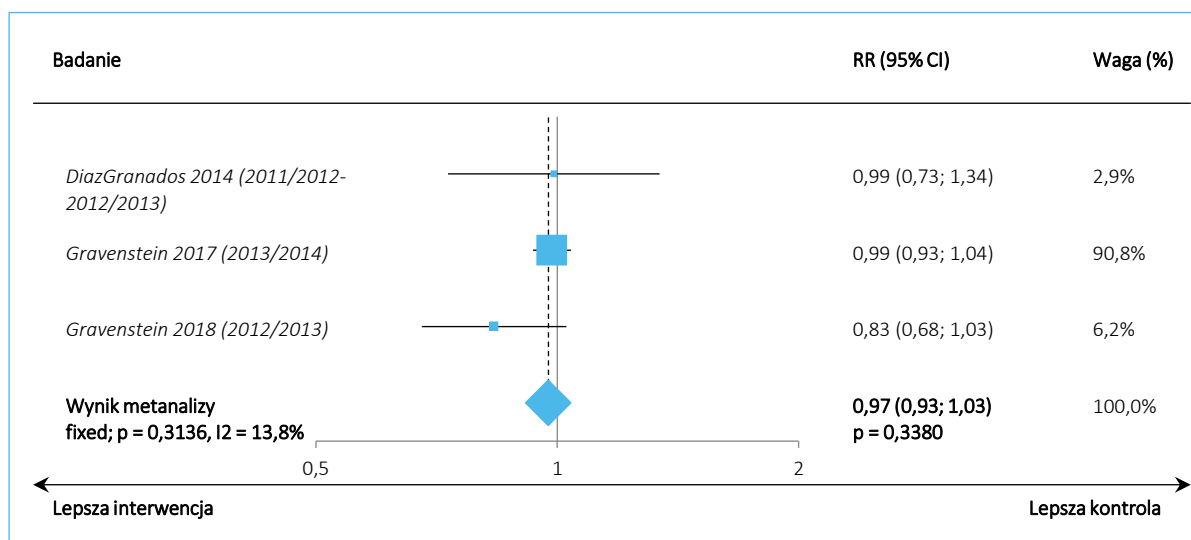


Uwzględnienie w ocenie badania *DANFLU-1* nie zmieniało wniosku płynącego z wcześniejszych metaanaliz – szczepionki wysokodawkowe były bardziej efektywne od standardowych w zakresie zmniejszania ryzyka hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny: RR = 0,92 (95% CI: 0,89; 0,94), p < 0,0001. Z uwagi na istotną heterogeniczność (p = 0,0586), w obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych (*random*). Efektywność szczepionki HD wynosiła więc VE = 8,0% (95% CI: 6,0%; 11,0%).

## 9.8 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

Zgon z jakiegokolwiek przyczyny raportowano w badaniach z randomizacją *DiazGranados 2014* (dane pochodziły z połączonych sezonów obserwacji grypy i efekt został obliczony przez autorów niniejszej analizy), *Gravenstein 2017* i *Gravenstein 2018*,

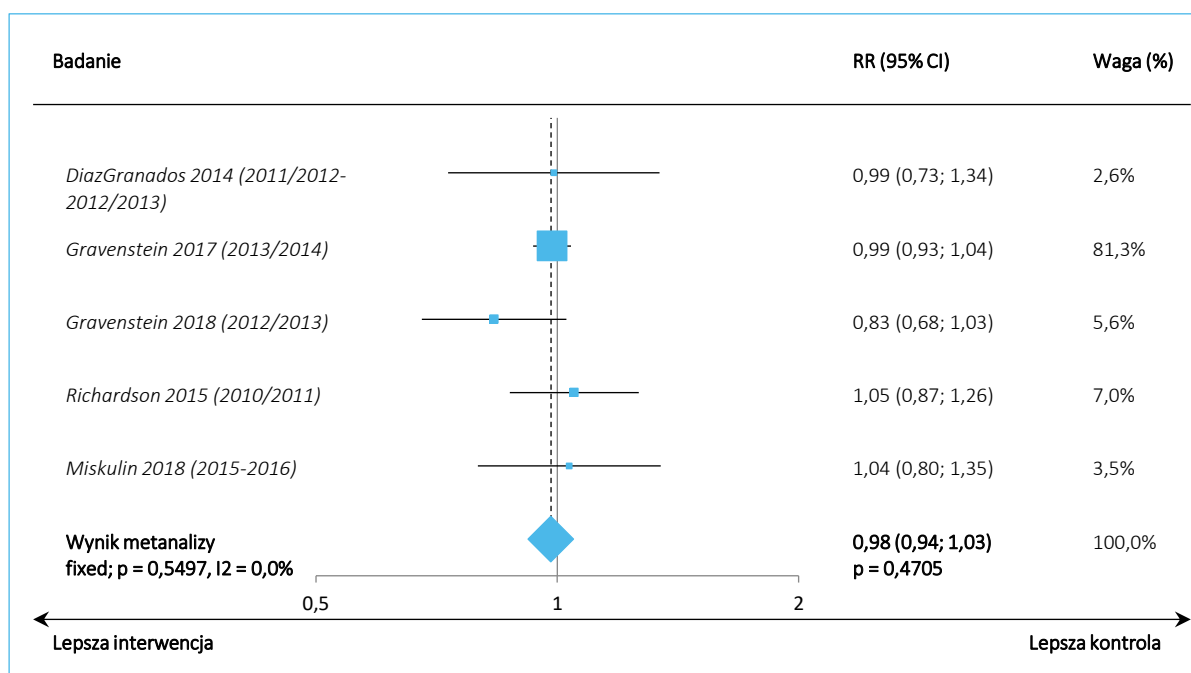
Wykres 33. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, metaanaliza badań RCT, metoda odwrotnych wariacji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD.



Obserwowano liczbowo wyższą efektywność szczepionki TIV-HD, ale wynik ten nie był znamieny statystycznie RR = 0,97 (95% CI: 0,93; 1,03),  $p = 0,338$ . W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,3136$ ).

Zgon z jakiegokolwiek przyczyny raportowano także w badaniach RWE *Richardson 2015* oraz *Miskulin 2018*. Przeprowadzono więc łączną metaanalizę badań RCT i RWE, prezentując jej wyniki na wykresie poniżej.

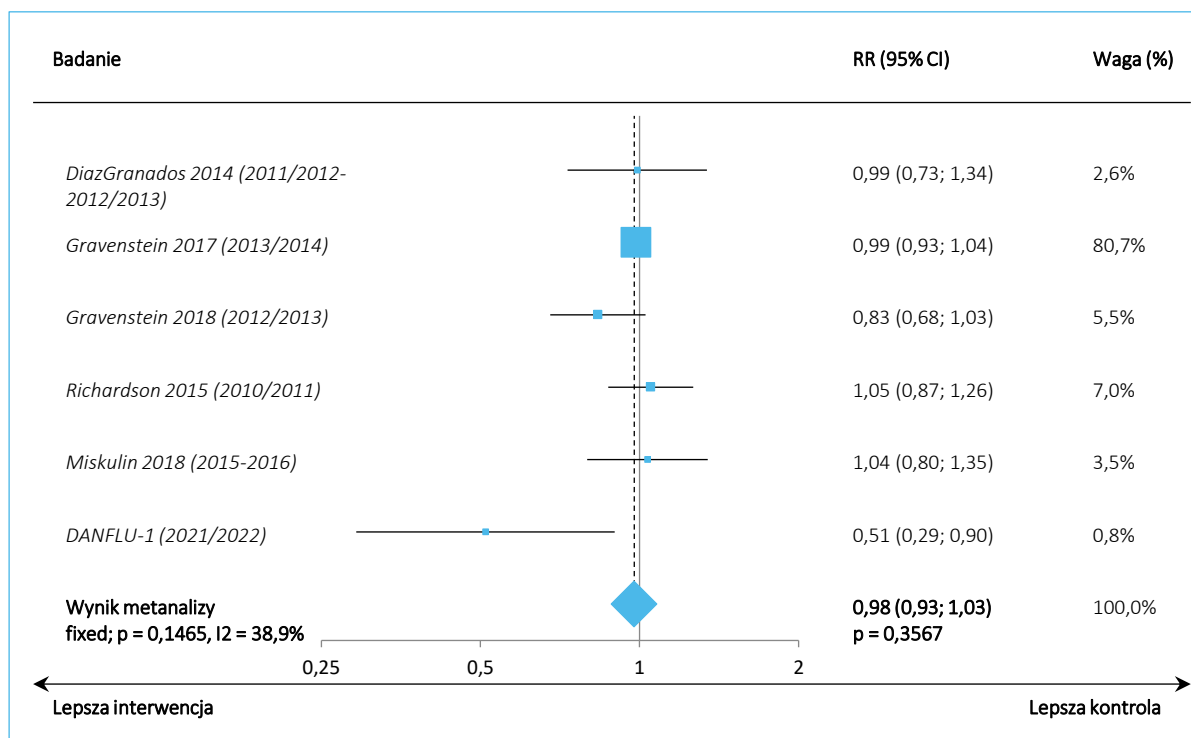
Wykres 34. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, metaanaliza badań RCT i RWE, metoda odwrotnych wariacji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD.



Obserwowano liczbowo wyższą efektywność szczepionki TIV-HD, ale wynik ten nie był znamieny statystycznie RR = 0,98 (95% CI: 0,94; 1,03), p = 0,4705. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,5497).

W ramach analizy wrażliwości, dołączono do metaanalizowanych badań oceniających szczepienie TIV-HD vs TIV-SD badanie *DANFLU-1*, w którym oceniano z kolei szczepionki QIV-HD vs QIV-SD – tym samym metaanaliza prezentowała ogólnie wyniki porównania szczepionek HD vs SD. Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 35. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, metaanaliza badań RWE oraz badania *DANFLU-1* (analiza wrażliwości), metoda odwrotnych wariancji, porównanie HD vs SD.



Uwzględnienie w obliczeniach badania *DANFLU-1* nie zmieniało wnioskowania, obserwowano liczbowo wyższą efektywność szczepionki TIV-HD, ale wynik ten nie był znamieny statystycznie: RR = 0,98 (95% CI: 0,93; 1,03),  $p = 0,3567$ . Uwzględnienie badania *DANFLU-1* nie zwiększało heterogeniczności analizy ( $p = 0,1465$ ), więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*).

## 9.9 Podsumowanie efektywności szczepienia QIV/TIV-HD vs QIV/TIV-SD

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz podsumowano dodatkowo w tabeli poniżej. Dla porównania, zestawiono w niej również wyniki podobnych metaanaliz prowadzonych w najnowszych przeglądach systematycznych *Lee 2023* (w tym przypadku raportowano również wyniki z wcześniejszych wersji metaanaliz, opisanych w publikacji *Lee 2021*) oraz *Comber 2023*.

Tabela 63. Ocena efektywności szczepienia (VE) – wyniki metaanaliz QIV/TIV-HD vs QIV/TIV-SD.

Punkt końcowy	Metaanalizowane badania	RR (95% CI)	%VE (95% CI)	Metaanaliza przegląd <i>Lee 2023</i> : OR (95% CI)	Metaanaliza przegląd <i>Comber 2023</i> : %VE (95% CI)
Laboratoryjnie potwierdzona grypa	RCT (TIV)	<b>0,77 (0,64; 0,91)</b>	<b>23,0 (9,0; 36,0)</b>	<b>0,76 (0,64; 0,90)</b> [ <i>Lee 2021</i> ]	-
Laboratoryjnie potwierdzona grypa/prawdopodobne zakażenie wirusem grypy	RCT (TIV) + RWE (TIV)	<b>0,84 (0,72; 0,98)</b>	<b>16,0 (2,0; 28,0)</b>	<b>0,86 (0,77; 0,96)</b>	-
Hospitalizacje/wizyty SOR z powodu grypy	RWE (TIV)	<b>0,89 (0,82; 0,97)</b>	<b>11,0 (3,0; 18,0)</b>	<b>0,90 (0,86; 0,93)</b>	<b>10,6 (8,8; 12,4)</b>
Hospitalizacje/wizyty SOR z powodu zapalenia płuc	RCT (TIV) + RWE (TIV)	<b>0,95 (0,93; 0,97)</b>	<b>5,0 (3,0; 7,0)</b>	0,96 (0,91; 1,00)	-
Hospitalizacje z powodu grypy lub zapalenia płuc	RWE (TIV)	<b>0,87 (0,81; 0,93)</b>	<b>13,0 (7,0; 19,0)</b>	<b>0,86 (0,79; 0,92)</b>	<b>13,5 (7,3; 19,3)</b>
Hospitalizacje z powodu grypy lub zapalenia płuc	RWE (TIV) + RCT (QIV)	<b>0,86 (0,80; 0,92)</b>	<b>14,0 (8,0; 20,0)</b>	-	-
Hospitalizacje z powodu choroby oddechowej	RCT (TIV) + RCT (QIV)	<b>0,86 (0,77; 0,96)</b>	<b>14,0 (4,0; 23,0)</b>	-	-
Hospitalizacje z przyczyn sercowo-oddechowych	RWE (TIV) + RCT (QIV)	<b>0,82 (0,79; 0,85)</b>	<b>18,0 (15,0; 21,0)</b>	-	-
Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny	RCT (TIV)	<b>0,91 (0,87; 0,95)</b>	<b>9,0 (5,0; 13,0)</b>	<b>0,88 (0,79; 0,98)</b> [ <i>Lee 2021</i> ]	-
Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny	RCT (TIV) + RWE (TIV)	<b>0,92 (0,90; 0,93)</b>	<b>8,0 (7,0; 10,0)</b>	<b>0,92 (0,89; 0,94)</b>	-
Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny	RCT (TIV) + RWE (TIV) + RCT (QIV)	<b>0,92 (0,89; 0,94)</b>	<b>8,0 (6,0; 11,0)</b>	-	-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	RCT (TIV)	0,97 (0,93; 1,03)	NS	-	-



Punkt końcowy	Metaanalizowane badania	RR (95% CI)	%VE (95% CI)	Metaanaliza przegląd Lee 2023: OR (95% CI)	Metaanaliza przegląd Comber 2023: %VE (95% CI)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	RCT (TIV) + RWE (TIV)	0,98 (0,94; 1,03)	NS	0,98 (0,90; 1,05) [Lee 2021]	-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	RCT (TIV) + RWE (TIV) + RCT (QIV)	0,98 (0,93; 1,03)	NS	-	-

Ogółem, odnalezione badania RCT oraz badania RWE wskazywały na istotnie wyższą efektywność szczepionki o zwiększonej zawartości antygenów wirusa grypy, w porównaniu ze standardową szczepionką. Największe różnice w efektywności szczepionek TIV-HD w porównaniu z TIV-SD obserwowano w kontekście zapobiegania laboratoryjnie potwierdzonej grypie (23% wzrost efektywności) i różnica w efektywności utrzymywała się na wysokim poziomie, gdy w ocenie uwzględniono również prawdopodobne zakażenia wirusem grypy (16% wzrost efektywności). W dalszej kolejności, szczepienie TIV-HD było bardziej efektywne niż standardowe w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu grypy lub zapalenia płuc (13% wzrost efektywności), oraz hospitalizacjom/wizytom na SOR z powodu grypy (11% zwiększenie efektywności). W pozostałych przypadkach również obserwowano istotne wyższą efektywność szczepionki TIV-HD, ale wzrost efektywności nie przekraczał 10%. Jedynie w przypadku oceny zgonów bez względu na przyczynę) nie obserwowano istotnych różnic w efektywności obu szczepionek, choć wynik wskazywał na liczbowo wyższą efektywność szczepionki TIV-HD (2% wzrost efektywności).

Wyniki uzyskane w prowadzonych metaanalizach były zgodne z tymi raportowanymi w przeglądach systematycznych, pomimo zastosowania bardziej restrykcyjnego podejścia (w niniejszej analizie porównywano szczepionki o takiej samej walentności – wykluczono badania z grupą kontrolną, w której stosowano szczepionki o różnej walentności, które uwzględniano w przeglądach). Ponadto, uwzględnienie w metaanalizach badania *DANFLU-1*, oceniającego szczepionki QIV-HD vs QIV-SD nie wpływało istotnie na wyniki, co wskazuje na spójny efekt szczepionki wysokodawkowej względem standardowej.

## 10 Poszerzona ocena bezpieczeństwa

### 10.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie publikacje, w których zaprezentowano informacje na temat poszerzonej oceny bezpieczeństwa szczepionki QIV-HD: *Gandhi-Banga 2023* i *Woo 2022*. Pierwsza z nich przedstawiała dane z rozszerzonego biernego nadzoru nad bezpieczeństwem (EPSS, z ang. *Enhanced Passive Safety Surveillance*) czterowalentnej inaktywowanej szczepionki z wysoką zawartością antygenów wirusa grypy w Niemczech oraz szczepienia QIV-SD w Finlandii podczas sezonu grypowego 2021/2022, natomiast w drugiej podano postmarketingowe informacje o bezpieczeństwie QIV-HD na podstawie amerykańskiej bazy VAERS (z ang. *Vaccine Adverse Event Reporting System*), monitorującej występowanie zdarzeń niepożądanych po szczepieniach.

Rozszerzony nadzór bezpieczeństwa jest wymagany przez EMA od 2014 r. dla każdego sezonu szczepienia przeciw grypie w celu szybkiego wykrycia i oceny potencjalnych nowych zdarzeń niepożądanych przed szczytowym okresem szczepień. W badaniu *Gandhi-Banga 2023* w Niemczech uwzględniono osoby w wieku  $\geq 60$  lat, które otrzymały szczepionkę QIV-HD w 10 ośrodkach w okresie między 18 października a 2 listopada 2021 r., a w Finlandii pacjentów w wieku  $\geq 6$  miesięcy, które otrzymały szczepionkę QIV-SD w okresie między 12 października a 10 listopada 2021 r. Ocenę bezpieczeństwa w obu krajach przeprowadzano do 2 tygodni po zaszczepieniu ostatniego pacjenta (ogółem prowadzono ją do 8 tygodni po pierwszym szczepieniu), czyli odpowiednio do 15 listopada i 23 listopada 2021 r. Świadoma zgoda pacjentów nie była wymagana, gdyż próby typu EPSS opierają się na danych standardowego nadzoru na bezpieczeństwem farmakoterapii i dobrowolnych spontanicznych zgłoszeniach. W celu zbierania danych w badaniu *Gandhi-Banga 2023* w Niemczech wydano 903 karty szczepień (VC, z ang. *vaccination cards*), a w Finlandii 1000 kart szczepień.

Głównym celem analizy w obu krajach była ocena częstości niepożądanych reakcji (ADRs, z ang. *Adverse Drug Reactions*) poszczepiennych występujących w ciągu 7 dni od podania szczepionki, którą definowano jako liczba zaszczepionych pacjentów z  $\geq 1$  ADR w całej analizowanej populacji osób, które otrzymały daną szczepionkę. Dodatkowo oceniono także częstość ADRs w danej populacji wiekowej, częstość występowania ciężkich (*serious*) ADRs w całym okresie obserwacji oraz odniesiono wyniki z sezonu chorobowego 2021/2022 do poprzedniego sezonu grupowego (Finlandia) lub względem zdarzeń niepożądanych wymienionych w ChPL (Niemcy, gdyż w kraju tym szczepionka QIV-HD była stosowana po raz pierwszy w analizowanym sezonie grypowym). Z uwagi na to, że docelową dla szczepionek QIV-HD

populacją pacjentów mają być osoby w wieku  $\geq 60$  lat, z grupy kontrolnej otrzymującej w Finlandii QIV-SD przedstawiono w niniejszym rozdziale wyniki dla podgrupy jak najbardziej zbliżonej, czyli pacjentów w wieku  $> 65$  lat, którzy stanowili 8,4% całej analizowanej w tym kraju populacji osób zaszczepionych. Ciężkie (*serious*) ADRs określono jako skutkujące zgonem lub zagrażające życiu bądź wymagające hospitalizacji lub przedłużenia trwającej hospitalizacji czy też prowadziło do utrzymywania się znacznej niepełnosprawności lub niezdolności do pracy.

Szczepionki podawano zgodnie z rutynową praktyką kliniczną oraz zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego. W obu krajach pacjenci otrzymywali szczepionki domięśniowo – w Niemczech stosowano szczepionkę Efluelda® zawierającą 60  $\mu\text{g}$  hemaglutyniny, a w Finlandii szczepionkę Vaxigrip Tetra® zawierającą 15  $\mu\text{g}$  hemaglutyniny. Obie szczepionki w składzie posiadały szczepy rekomendowane na sezon grypowy 2021/2022 na półkuli północnej, tj. A/Victoria/2570/2019, A/Cambodia/e0826360/2020, B/Washington/02/2019 i B/Phuket/3073/2013.

Z kolei w publikacji Woo 2022 podsumowano informacje o bezpieczeństwie szczepionki QIV-HD z pierwszego jej roku stosowania w sezonie grypowym 2020/2021 w Stanach Zjednoczonych z bazy danych VAERS, w którym w jej składzie znalazły się następujące rekomendowane szczepy: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 CNIC-1909, A/Hong Kong/2671/2019 IVR-208, B/Phuket/3073/2013 i B/Washington/02/2019. W ramach zbierania danych poszukiwano zgłoszeń w okresie od 1 lipca 2020 r. do 30 czerwca 2021 r. Przedstawiono informacje zarówno dla ciężkich (*serious*), jak i nieciężkich zdarzeń niepożądanych. Z uwagi na to, że dane zbierano w ramach rutynowego nadzoru zdrowia publicznego, korzystając z dostępnych dokumentów, nie była konieczna świadoma zgoda pacjentów.

łącznie przeanalizowano 2122 raportów z bazy VAERS. Większość z nich (1591; 74,9%) dotyczyła tylko szczepionki Fluzone (QIV-HD). Wśród szczepionek współtowarzyszących w analizowanych zgłoszeniach wyróżnić można: 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom (307 przypadków), szczepionkę przeciw *zoster* (156), 13-walentną szczepionkę skoniugowaną przeciw pneumokokom (74) oraz szczepionkę zawierającą toksoid tężcowy i błoniczy oraz bezkomórkowe antygeny krztuśca (20). Mediana wieku pacjentów zgłaszających poszczególne zdarzenia niepożądane wynosiła 71,0 (zakres: 0,50; 98), a średni 71,3 (SD: 9,83) lat. Większość osób stanowiły kobiety (1454, 68,5%).

Podsumowanie metodyki uwzględnionych prób przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 64. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa: *Gandhi-Banga 2023* i *Woo 2022*.

Badanie	Rodzaj badania/klasyfikacja AOTMIT	Populacja	Interwencja	Okres obserwacji	Liczba pacjentów	Ocena jakości	Sponsor
<i>Gandhi-Banga 2023</i>	Badanie typu EPSS/III D	Niemcy: osoby w wieku $\geq 60$ lat, które otrzymały szczepionkę QIV-HD w 10 ośrodkach w okresie między 18 października a 2 listopada 2021 r. Finlandia: pacjenci w wieku $\geq 6$ miesięcy, które otrzymały szczepionkę QIV-SD w okresie między 12 października a 10 listopada 2021 r.	Szczepionki podawane domięśniowo – w Niemczech stosowano szczepionkę Efluelda® zawierającą 60 $\mu\text{g}$ hemaglutyniny (QIV-HD), a w Finlandii szczepionkę Vaxigrip Tetra® zawierającą 15 $\mu\text{g}$ hemaglutyniny (QIV-SD) W składzie szczepionek znalazły się szczepy rekomendowane na sezon grypowy 2021/2022 na półkuli północnej, tj. A/Victoria/2570/2019, A/Cambodia/e0826360/2020, B/Washington/02/2019 i B/Phuket/3073/2013	Ocenę bezpieczeństwa w obu krajach przeprowadzono do 2 tygodni po zaszczepieniu ostatniego pacjenta (ogółem prowadzono ją do 8 tygodni po pierwszym zaszczepieniu), czyli odpowiednio do 15 listopada i 23 listopada 2021 r.	1903 (903* w Niemczech i 1000* w Finlandii)	NOS dla badań kohortowych: 6/9 (D: 3/4; P: 0/2; W: 3/3)	Sanofi
<i>Woo 2022</i>	Analiza na podstawie bazy danych/IV C	Mediana wieku pacjentów zgłaszających poszczególne zdarzenia niepożądane wynosiła 71,0 (zakres: 0,50; 98), a średni 71,3 (SD: 9,83) lat. Większość osób stanowiły kobiety (1454, 68,5%).	Szczepionki QIV-HD (Fluzone). W składzie szczepionek znalazły się następujące rekomendowane szczepy: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 CNIC-1909, A/Hong Kong/2671/2019 IVR-208, B/Phuket/3073/2013 i B/Washington/02/2019	Pacjenci raportowali zdarzenia niepożądane w okresie od 1 lipca 2020 r. do 30 czerwca 2021 r.	2122	NICE: 4/8	Brak^

\* na podstawie liczby rozdanych kart szczepień;

^ badanie w ramach rutynowego nadzoru bezpieczeństwa przeprowadzonego przez rząd federalny.

**Efluelda**

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

## 10.2 Wyniki

### 10.2.1 ADRs w ciągu ≤ 7 dni po szczepieniu

W badaniu *Gandhi-Banga 2023* w Niemczech w okresie do 7 dni po szczepieniu QIV-HD u 17 osób odnotowano 53 ADRs – częstość wyniosła 1,88% (95% CI: 1,10%; 3,00%). Czas utrzymywania się tych zdarzeń były znany dla 27 przypadków, z czego 24 (88,9%) ustąpiło tego samego dnia lub w dniu kolejnym, a 3 (11,1%) w ciągu 3 pierwszych dni. Wszyscy wspomniani pacjenci zgłosili co najmniej jedno zdarzenia specjalnego zainteresowania – łącznie odnotowano ich 41 u 17 osób, z częstością wynoszącą 1,88% (95% CI: 1,10%; 3,00%). Wśród najczęstszych AEIs były: reakcje w miejscu iniekcji, ból głowy i ból mięśni. Inne ADRs stwierdzono 12 razy u 5 pacjentów – częstość wyniosła 0,55% (95% CI: 0,18%; 1,29%), w tym najczęściej dreszcze, zmęczenie i uczucie gorąca. Nie stwierdzono żadnych zdarzeń specjalnego zainteresowania ani potencjalnego ryzyka (RMP, z ang. *risk management plan*), takich jak reakcje anafilaktyczne czy zaburzenia układu nerwowego.

Z kolei w Finlandii w okresie do 7 dni po szczepieniu QIV-SD w podgrupie osób w wieku > 65 lat u 1 pacjenta odnotowano 3 ADRs – częstość wyniosła 1,19% (95% CI: 0,03%; 6,46%). Także u 1 osoby odnotowano 2 AEIs (ból głowy i nudności) oraz 1 inne ADRs (dyskomfort w jamie brzusznej).

W żadnym kraju nie stwierdzono ciężkich (*serious*) ADRs. Szczegółowe informacje o odnotowanych w okresie do 7 dni po szczepieniu ADRs i AEIs zawiera kolejna tabela.

Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa w okresie do 7 dni po szczepieniu, QIV-HD vs QIV-SD, badanie *Gandhi-Banga 2023*.

Rodzaj ADRs	n/N	Liczba ADRs	Częstość (95% CI)
<b>QIV-HD (osoby w wieku ≥ 60 lat); N = 903</b>			
ADRs ogółem	17	53	1,88% (1,10%; 3,00%)
Inne ADRs <sup>^</sup>	5	12	0,55% (0,18%; 1,29%)
<i>Dreszcze</i>	2	2	0,22% (0,03%; 0,80%)
<i>Zmęczenie</i>	3	3	0,33% (0,07%; 0,97%)
<i>Uczucie gorąca</i>	2	2	0,22% (0,03%; 0,80%)
<i>Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Choroby grypopodobne</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Niedrożność nosa</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Ból jamy ustnej i gardła</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)

Rodzaj ADRs	n/N	Liczba ADRs	Częstość (95% CI)
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Grypa	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Zwiększenie częstości akcji serca	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Nadciśnienie	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Jakiegokolwiek AEI	17	41	1,88% (1,10%; 3,00%)
Reakcje w miejscu iniekcji	14	16	1,55% (0,85%; 2,59%)
Ból głowy	6	6	0,66% (0,24%; 1,44%)
Ból mięśni	4	4	0,44% (0,12%; 1,13%)
Gorączka	4	4	0,44% (0,12%; 1,13%)
Ból stawów	4	4	0,44% (0,12%; 1,13%)
Złe samopoczucie	3	3	0,33% (0,07%; 0,97%)
Zmniejszony apetyt	2	2	0,22% (0,03%; 0,80%)
Nudności	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Wymioty	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<b>QIV-SD (podgrupa osób w wieku &gt; 65 lat), N = 1000</b>			
ADRs ogółem	1	3	1,19% (0,03%; 6,46%)
Inne ADRs <sup>^</sup>	1	1	1,19% (0,03%; 6,46%)
Jakiegokolwiek AEI	1	2	1,19% (0,03%; 6,46%)

<sup>^</sup> nieokreślone jako AIEs lub zdefiniowane w ramach RMP.

## 10.2.2 ADRs oraz AEIs w trakcie całego okresu obserwacji

Dodatkowo w próbie *Gandhi-Banga 2023* przedstawiono również informacje na temat innych ADRs oraz AEIs w trakcie całego okresu obserwacji. 65 ADRs ogółem stwierdzono u 19 (2,10% [95% CI: 1,27%; 3,27%]) zaszczepionych w Niemczech osób. Wśród nich 72,31% stanowiły AEIs – 16 z nich miało nasilenie łagodne, 14 umiarkowane, a 9 ciężkie. Inne ADRs odnotowano 12 razy u 5 pacjentów – ich częstość wyniosła 0,78% (95% CI: 0,31%; 1,59%), w tym najczęściej obserwowano dreszcze i zmęczenie. 1 z nich miało nasilenie łagodne, 4 umiarkowane, a 7 ciężkie.

Szczegółowe dane podsumowano w następnym tabeli.

Tabela 66. Ocena innych ADRs w trakcie całego okresu obserwacji, QIV-HD, badanie *Gandhi-Banga 2023*.

Rodzaj ADRs	n/N	Liczba ADRs	Częstość (95% CI)
<b>QIV-HD (osoby w wieku ≥ 60 lat); N = 903</b>			
ADRs ogółem	19	65	2,10% (1,27%; 3,27%)^^
Inne ADRs^	7	18	0,78% (0,31%; 1,59%)
<i>Dreszcze</i>	4	4	0,44% (0,12%; 1,13%)
<i>Zmęczenie</i>	4	4	0,44% (0,12%; 1,13%)
<i>Uczucie gorąca</i>	2	2	0,22% (0,03%; 0,80%)
<i>Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Choroby grypopodobne</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Niedrożność nosa</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Ból jamy ustnej i gardła</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Grypa</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Zwiększenie częstości akcji serca</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Nadciśnienie</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Inne ADRs^ o łagodnym nasileniu	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Dreszcze</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Zmęczenie</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Uczucie gorąca</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Choroby grypopodobne</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Niedrożność nosa</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Ból jamy ustnej i gardła</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Grypa</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Zwiększenie częstości akcji serca</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Nadciśnienie</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Inne ADRs^ o umiarkowanym nasileniu	2	4	0,22% (0,03%; 0,80%)
<i>Dreszcze</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)

Rodzaj ADRs	n/N	Liczba ADRs	Częstość (95% CI)
Zmęczenie	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Uczucie gorąca	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Choroby grypopodobne	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Niedrożność nosa	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Ból jamy ustnej i gardła	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Grypa	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Zwiększenie częstości akcji serca	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Nadciśnienie	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Inne ADRs^ o ciężkim nasileniu	2	7	0,22% (0,03%; 0,80%)
Dreszcze	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Zmęczenie	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Uczucie gorąca	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Choroby grypopodobne	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Niedrożność nosa	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Ból jamy ustnej i gardła	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Grypa	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Zwiększenie częstości akcji serca	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Nadciśnienie	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Jakiegolwiek AEI o łagodnym nasileniu	11	16	1,22% (0,61%; 2,17%)
Reakcje w miejscu iniekcji	8	9	0,89% (0,38%; 1,74%)
Ból głowy	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Ból mięśni	2	2	0,22% (0,03%; 0,80%)
Gorączka	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
Ból stawów	2	2	0,22% (0,03%; 0,80%)
Złe samopoczucie	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Zmniejszony apetyt	2	2	0,22% (0,03%; 0,80%)



Rodzaj ADRs	n/N	Liczba ADRs	Częstość (95% CI)
<i>Nudności</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Wymioty</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Jakiegokolwiek AEI o umiarkowanym nasileniu	6	14	0,66% (0,24%; 1,44%)
<i>Reakcje w miejscu iniekcji</i>	4	4	0,44% (0,12%; 1,13%)
<i>Ból głowy</i>	3	3	0,33% (0,07%; 0,97%)
<i>Ból mięśni</i>	3	3	0,33% (0,07%; 0,97%)
<i>Gorączka</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Ból stawów</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Złe samopoczucie</i>	3	3	0,33% (0,07%; 0,97%)
<i>Zmniejszony apetyt</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Nudności</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Wymioty</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
Jakiegokolwiek AEI o ciężkim nasileniu	4	9	0,44% (0,12%; 1,13%)
<i>Reakcje w miejscu iniekcji</i>	3	3	0,33% (0,07%; 0,97%)
<i>Ból głowy</i>	3	3	0,33% (0,07%; 0,97%)
<i>Ból mięśni</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Gorączka</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Ból stawów</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Złe samopoczucie</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Zmniejszony apetyt</i>	0	0	0,00% (0,00%; 0,41%)
<i>Nudności</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)
<i>Wymioty</i>	1	1	0,11% (0,00%; 0,62%)

<sup>^</sup> nieokreślone jako AIEs lub zdefiniowane w ramach RMP;

<sup>^^</sup> średnia liczba ADRs na 1 szczepienie wyniosła 3,4 (SD: 2,61) z maksymalną liczbą ADRs na pojedyncze szczepienie wynoszącą 9.

### 10.2.3 Zestawienie informacji EPSS z danymi z ChPL

W próbie *Gandhi-Banga 2023* odnotowano, że odsetki osób ze zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania, które zaobserwowano do 7 dni po szczepieniu QIV-HD w Niemczech (ból w miejscu szczepienia: 1,55% [95% CI: 0,85%; 2,59%], rumień w miejscu szczepienia: 0,11% [95% CI: 0,00%; 0,62%], ból głowy: 0,66% [95% CI: 0,24%; 1,44%], ból stawów: 0,66% [95% CI: 0,24%; 1,44%] i złe samopoczucie: 0,33% [95% CI: 0,07%; 0,97%]), były znacząco niższe niż te z Charakterystyki Produktu Leczniczego Efluelda®, w którym zdarzenia te określono jako częste ( $\geq 10\%$ ). W badaniu w ciągu  $\leq 7$  dni po szczepieniu wystąpiły także ADRs, które nie zostały wymienione w ChPL: ciepłota w miejscu szczepienia (1 zdarzenie), zmniejszony apetyt (2 zdarzenia), choroba grypopodobna (1 zdarzenie), przekrwienie błony

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

śluzowej nosa (1 zdarzenie) i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (1 zdarzenie). Z kolei w okresie > 7 dni po zaszczepieniu odnotowano następujące, nieopisane w charakterystyce produktu leczniczego ADRs: zwiększona częstości akcji serca, zaburzenia sercowo-naczyniowe i nadciśnienie tętnicze (po 1 zdarzeniu).

#### 10.2.4 Dane z bazy VAERS

Spośród 2122 zgłoszeń AEs (mediana dni do wystąpienia: 0 [zakres: 0-157], średnia dni do wystąpienia: 1,7 [SD: 7,68]) analizowanych w badaniu *Woo 2022*, 2018 (95,1%) nie była ciężka (*non-serious*) i obejmowała zdarzenia niepożądane zaobserwowane już także w rejestracyjnym badaniu klinicznym (*Chang 2019*), w tym reakcje w miejscu iniekcji, gorączkę, ból głowy i nudności. Szczegółowe informacje na ten temat prezentuje poniższa tabela.

Tabela 67. AEs niebędące ciężkimi (*non-serious*) po szczepieniu QIV-HD na podstawie bazy danych VAERS, badanie *Woo 2022*.

Rodzaj AEs niebędących ciężkimi ( <i>non-serious</i> ); N = 2018	n (%*)
Ból kończyny	301 (14,9%)
Ból	281 (13,9%)
Gorączka	254 (12,6%)
Ból w miejscu iniekcji	239 (11,8%)
Dreszcze	230 (11,4%)
Rumień w miejscu iniekcji	217 (10,8%)
Obrzęk w miejscu iniekcji	197 (9,8%)
Ból głowy	158 (7,8%)
Nudności	149 (7,4%)
Zmęczenie	148 (7,3%)
Bóle stawów	118 (5,8%)
Zawroty głowy	110 (5,5%)
Astenia	108 (5,4%)
Ciepłota w miejscu iniekcji	99 (4,9%)
Wymioty	98 (4,9%)
Wysypka	97 (4,8%)
Skóra ciepła	96 (4,8%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach analizy odnotowano 104 (4,9%) ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane – najczęściej miały one charakter neurologiczny. Dane te podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 68. Ciężkie AEs (*serious*) po szczepieniu QIV-HD na podstawie bazy danych VAERS, badanie *Woo 2022*.

Rodzaj ciężkich AEs ( <i>serious</i> ); N = 104	n (%)
Neurologiczne	35 (33,7%)
Zespół Guillain-Barrégo lub inne polineuropatie	22 (21,2%*)
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu lub poprzeczne zapalenie rdzenia	6 (5,8%*)
Wyostrenie zmysłów ( <i>special senses</i> )	4 (3,8%*)
Porażenie Bella	2 (1,9%*)
Neuropatia obwodowa spowodowana półpaścem	1 (1,0%*)
Objawy podstawowe ( <i>constitutional</i> )	20 (19,2%)
Gorączka, wymioty, złe samopoczucie, omdlenia wazowagalne	20 (19,2%)
Reakcje w miejscu iniekcji	15 (14,4%)
Reakcje w miejscu iniekcji lub miejscowe zapalenie tkanki łącznej	15 (14,4%)
Sercowe lub sercowo-naczyniowe	13 (12,5%)
Udar mózgu	6 (5,8%*)
Zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca	5 (4,8%*)
Migotanie przedsionków	2 (1,9%*)
Reakcje nadwrażliwości	6 (5,8%)
Anafilaksja i inne reakcje alergiczne	6 (5,8%)
Zakażenia	5 (4,8%)
Zapalenie płuc ( <i>nieokreślone</i> )	2 (1,9%*)
Bakteriemia: <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,0%*)
Zakażenie dróg moczowych: <i>Raoultella planticola</i>	1 (1,0%*)
SARS-CoV-2	1 (1,0%*)
Inne	10 (9,6%)
Ból kończyn dolnych	2 (1,9%*)
Pemfigoid pęcherzowy	1 (1,0%*)
Hiperglikemia	1 (1,0%*)
Chłoniak	1 (1,0%*)
Niewystarczające informacje do ustalenia diagnozy głównej	5 (4,8%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Woo 2022* odnotowano 22 przypadki zespołu Guillain-Barrégo, ze średnią liczbą dni do wystąpienia wynoszącą 12 (zakres: 3-70; dane dla dwóch pacjentów nie były dostępne). Średni wiek pacjentów, u których wystąpiły wynosił 74 (IQR: 67; 89) lata, 10 z nich było kobietami. W ramach terapii

GBS zastosowano: dożylną immunoglobulinę, plazmaferezę, glukokortykosteroidy, fizjoterapię i opiekę wspomagającą. U 4 osób konieczna była mechaniczna wentylacja. Nie zgłoszono żadnych zgonów z powodu zespołu Guillain-Barrégo. Odnotowano 13 zdarzeń sercowych lub sercowo-naczyniowych: 6 zdarzeń naczyniowo mózgowych, 5 zawałów/niedokrwień mięśnia sercowego lub związanych z kardiomiopatią oraz 2 migotania przedsionków. U większości osób z tymi zdarzeniami występowały czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie czy cukrzyca. U 4 pacjentów te AEs doprowadziły do zgonu. Zgłoszona także 6 ciężkich przypadków anafilaksji lub innych reakcji alergicznych, które wystąpiły 3-5 godzin po szczepieniu.

W analizowanym okresie zgłoszono 11 zgonów u 3 kobiet i 8 mężczyzn w wieku 65-97 lat. Okres między szczepieniem, a zgonem mieścił się w zakresie 0-53 dni. Przyczyną zgonów, dla których dostępna była dokumentacja, były choroby układu krążenia (4 przypadki) i zakażenia (2 przypadki). Dla 5 pozostałych zgonów wciąż trwają ustalenia przyczyn.

## 11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Efluelda z dnia 30 sierpnia 2023 roku (*ChPL Efluelda 2023*).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Informacje o działaniach niepożądanych oparte są na danych pochodzących z dwóch badań klinicznych ze szczepionką Efluelda oraz na doświadczeniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu wysokodawkowej trójwalentnej szczepionki przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowanej) (TIV-HD).

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Efluelda oceniono w analizie zbiorczej danych z dwóch badań klinicznych (QHD00013 i QHD00011), w których 2549 osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych otrzymało szczepionkę Efluelda (378 osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz 2171 osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u uczestników badania, po podaniu szczepionki Efluelda były: ból w miejscu wstrzyknięcia (42,6%), ból mięśni (23,8%), ból głowy (17,3%) i złe samopoczucie (15,6%). Większość tych reakcji wystąpiła i ustąpiła w ciągu trzech dni po szczepieniu. Nasilenie większości z tych reakcji było łagodne do umiarkowanego.

Działania niepożądane występowały na ogół rzadziej u uczestników badań w wieku 65 lat i starszych niż u uczestników w wieku 60 do 64 lat.

Reaktogenność szczepionki Efluelda była nieznacznie zwiększona w porównaniu ze szczepionką o standardowej dawce, ale nie zaobserwowano większych różnic w jej nasileniu.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Efluelda (QIV-HD) oceniano w badaniu opisowym (QHD00028) w którym uczestnicy otrzymali QIV-HD jednocześnie z dawką przypominającą szczepionki przeciw COVID-19 zawierającej 100 µg mRNA (zmodyfikowany nukleozyd) (n=100), tylko szczepionkę QIV-HD (n=92) lub tylko dawkę przypominającą szczepionki przeciw COVID-19 zawierającej 100 µg mRNA (zmodyfikowany nukleozyd) (n=104). Częstość oraz nasilenie miejscowych i ogólnych działań niepożądanych była podobna u osób, którym podano jednocześnie szczepionkę QIV-HD i dopuszczoną do obrotu

szczepionkę mRNA przeciw COVID-19 oraz u osób, którym podano tylko dawkę przypominającą dopuszczalnej do obrotu szczepionki mRNA przeciw COVID-19

## Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli podsumowano częstość występowania działań niepożądanych, które odnotowano po podaniu szczepionki Efluelda oraz działań niepożądanych zgłoszonych podczas badania klinicznego i po wprowadzeniu do obrotu TIV-HD.

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 69. Działania niepożądane odnotowane po podaniu szczepionki Efluelda oraz działania niepożądane zgłoszone podczas badania klinicznego i po wprowadzeniu do obrotu TIV-HD (*ChPL Efluelda 2022*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie	Bardzo często
	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), dreszcze	Często
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie	Niezbyt często
	Oslabienie	Rzadko
	Ból w klatce piersiowej	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	Bardzo często
	Oslabienie mięśni <sup>^</sup>	Niezbyt często
	Ból stawów, ból kończyn	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Ospałość <sup>^</sup>	Niezbyt często
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parastezje	Rzadko
	Zespół Guillain-Barré (GBS), drgawki, drgawki gorączkowe, zapalenie rdzenia (w tym zapalenie mózgu i rdzenia i poprzeczne zapalenie rdzenia), porażenie twarzy (porażenie Bella), zapalenie nerwu	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
	wzrokowego/neuropatia, zapalenie nerwu barkowego, omdlenie (krótco po szczepieniu)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość, limfadenopatia	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, ból jamy ustnej i gardła	Niezbyt często
	Nieżyt nosa	Rzadko
	Duszność, świszczący oddech, ucisk w gardle	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, niestrawność <sup>^</sup> , biegunka	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Świąd, pokrzywka, nocne poty, wysypka	Rzadko
	Anafilaksja, inne reakcje alergiczne/nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy)	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie	Rzadko
	Zapalenie naczyń, rozszerzenie naczyń krwionośnych	Częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy (zaburzenia równowagi, wirowanie)	Rzadko
Zaburzenia oka	Przekrwienie oka	Rzadko

<sup>^</sup> niestrawność, ospałość oraz osłabienie mięśni były obserwowane podczas podawania szczepionki TIV-HD w badaniu QHD00013.

## 12 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

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

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2023).

Na portalu *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono dokument z 22 września 2023 r. zawierający aktualną listę produktów leczniczych objętych dodatkowym monitorowaniem, w którym podano informację o objęciu szczepionki Efluelda jako nowego leku o działaniu biologicznym dodatkowym monitorowaniem (EMA 2023). Przejrzano również sprawozdania ze spotkań Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dostępne na stronie EMA i nie znaleziono dodatkowych sygnałów odnośnie bezpieczeństwa. (PRAC 2023).

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) w rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* podano informację, że po szczepieniu Fluzone® High-Dose Quadrivalent u osób dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat najczęściej ( $> 10\%$ ) obserwowaną reakcją miejscową był ból w miejscu iniekcji (41,3%), a najczęstszymi reakcjami ogólnoustrojowymi były: ból mięśni (22,7%), ból głowy (14,4%) i zmęczenie (13,2%) (FDA 2023).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, nie odnaleziono informacji na temat zdarzeń niepożądanych raportowanych po stosowaniu produktu Efluelda (stan na 16.10.2023 r.) (EudraVigilance 2023).



W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO i Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 314 367 działaniach niepożądanych zaobserwowanych po stosowaniu produktu Efluelda/Fluzone High-Dose Quadrivalent (stan na 15.10.2023 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 196 098; 29% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (83 787; 12%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (67 801; 10%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (63 373; 9%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (43 683; 6%) (*VigiAccess 2023*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30.06.2023 r.) odnotowano łącznie 9 przypadków zdarzeń niepożądanych po szczepieniu Fluzone High-Dose Quadrivalent, w tym 0 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 0 zgonów. Stwierdzono wystąpienie 7 zdarzeń z kategorii urazy, zatrucia lub powikłania po zabiegach oraz 3 przypadki nieprawidłowości związanych z produktem (*FDA 2023a*).

Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.

## 13 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających immunogenność, skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo szczepionki QIV-HD Efluelda/Fluzone High-Dose Quadrivalent w porównaniu z QIV-SD w populacji docelowej (osoby w wieku  $\geq 60$  lat), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu). W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „Fluzone High-Dose Quadrivalent OR Efluelda”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 16.10.2023 r. i otrzymano 94 trafienia w bazie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz 3 wyniki w bazie [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu).

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

Ostatecznie uwzględniono 3 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Badania w toku oceniające Efluelda.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05517174, 2022-500657-17-00	A Pragmatic Randomized Trial to Evaluate the Effectiveness of High-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine vs. Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults (DANFLU-2)	<b>Metodyka:</b> pragmatyczne badanie randomizowane IV fazy <i>open-label</i> , oparte na danych rejestrowych <b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej szczepionki QIV-HD (Efluelda) w porównaniu do szczepionki QIV-SD u osób starszych ( $\geq 65$ lat)	<b>Rozpoczęcie:</b> 22.09.2022 <b>Zakończenie:</b> 31.08.2025 <b>Liczba uczestników:</b> 286900 <b>Sponsor:</b> Tor Biering-Sørensen Badanie w toku, prowadzące rekrutację uczestników
NCT05568979	Safety Surveillance of VaxigripTetra® and Efluelda® Influenza Vaccines in Europe During the Influenza Season 2022/23	<b>Metodyka:</b> badanie obserwacyjne, rozszerzony bierny nadzór nad bezpieczeństwem (EPSS, z ang. <i>enhanced passive safety surveillance</i> ) prowadzony w ramach rutynowej praktyki klinicznej <b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa szczepionek przeciw grypie (Efluelda i VaxigripTetra) prowadzona w ramach rutynowej	<b>Rozpoczęcie:</b> 06.10.2022 <b>Zakończenie:</b> 29.11.2022 <b>Liczba uczestników:</b> 2041 <b>Sponsor:</b> Sanofi Pasteur Badanie zakończone, nie opublikowano wyników

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT06059456	Enhanced Passive Safety Surveillance of VaxigripTetra® (Quadrivalent Inactivated Split Virion Influenza Vaccine, Intramuscular Route) and Efluelda® (High Dose Quadrivalent Inactivated Split Virion Influenza Vaccine, Intramuscular Route) Vaccines in Europe During the Influenza Season 2023/24	<p>praktyki klinicznej w sezonie grypowym 2022/23</p> <p><b>Metodyka:</b> badanie obserwacyjne, rozszerzony bierny nadzór nad bezpieczeństwem (EPSS, z ang. <i>enhanced passive safety surveillance</i>) prowadzony w ramach rutynowej praktyki klinicznej</p> <p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa szczepionek przeciw grypie (Efluelda i VaxigripTetra) prowadzona w ramach rutynowej praktyki klinicznej w sezonie grypowym 2023/24</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> 04.10.2023</p> <p><b>Zakończenie:</b> 01.12.2023</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 2000</p> <p><b>Sponsor:</b> Sanofi</p> <p>Badanie w toku, nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów do badania</p>

## 14 Wyniki

Osiem włączonych przeglądów systematycznych (*Chahine 2021, Comber 2023, Lee 2018, Lee 2021, Lee 2023, Leibovici Weissman 2021, Minozzi 2022 i Wilkinson 2017*) wskazuje, że szczepionka przeciw grypie HD w odniesieniu do szczepionki SD jest istotnie statystycznie skuteczniejsza w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie (dotyczyło to zarówno sezonów, w których skład szczepionki określono jako dopasowany do szczepów krążących, jak sezonów bez odpowiedniego dopasowania) oraz w przypadku innych dodatkowych punktów końcowych, jak częstość chorób grypopodobnych, hospitalizacji z powodu grypy, przyjęć do szpitala lub na SOR spowodowanych zapaleniem płuc czy hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pozyskane dane o bezpieczeństwie dowodzą z kolei, że jest szczepionki QIV-HD lub TIV-HD są dobrze tolerowane, choć niektóre zdarzenia niepożądane mogą być znamienne częstsze podczas ich stosowania w porównaniu do wykorzystania szczepionek ze standardową zawartością antygenów wirusa grypy, jak na przykład ból, obrzęk czy zdarzenia w miejscu iniekcji.

Opisane przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone.

### Immunogenność i bezpieczeństwo QIV-HD vs QIV-SD – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania porównujące immunogenność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (szczepionka QIV-HD o nazwie handlowej Efluelda lub Fluzone High-Dose Quadrivalent – nazwa handlowa odpowiadającego produktu Sanofi Pasteur wytwarzanego na rynek amerykański) z odpowiednim komparatorem (szczepionka QIV-SD): *Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023*. Każda z włączonych prób stanowiła badanie z randomizacją oraz ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem.

Wszystkie badania przeprowadzono u osób starszych, przy czym do badań *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* włączano osoby w wieku  $\geq 60$  lat, a do badań *Chen 2022* oraz *Sanchez 2020* –  $\geq 65$  lat. W próbie *Pepin 2021* autorzy badania zwrócili uwagę na skąpe dane kliniczne dotyczące skuteczności szczepienia przeciw grypie u osób starszych w wieku 60-64 lat pomimo objęcia tej grupy wiekowej rekomendacjami. W związku z tym głównym celem badania było wykazanie wyższej immunogenności QIV-HD w porównaniu do QIV-SD także u uczestników w grupie wiekowej 60-64 lat. Zarówno w badaniu *Pepin 2021*, jak i *Sanchez 2023* przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych w podgrupach wiekowych: (60-64 lat oraz

≥ 65 lat) oraz w populacjach ogólnych badań. Badania *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* były największe, uczestniczyło w nich odpowiednio 1539 oraz 2095 osób. Łącznie we wszystkich ocenie poddano 3974 uczestników. Badanie *Pepin 2021* było najbardziej reprezentatywne dla polskiej populacji – uczestników rekrutowano w 6 krajach UE, w tym w Polsce, natomiast badanie *Chen 2022* przeprowadzono na Tajwanie, a *Sanchez 2020 i Sanchez 2023* w Japonii. Ponadto w badaniach *Sanchez 2020 i 2023* w obu szczepionkach uwzględnione antygeny zostały wybrane z listy zalecanej przez WHO dla półkuli północnej dla danego sezonu grypowego, ale skład antygenowy porównywanych standardowych szczepionkach produkowanych lokalnie szczepionek nie był identyczny jak w QIV-HD – ocenę immunogenności wykonano więc oznaczając przeciwciała anty-HA dla wszystkich możliwych antygenów, w tym uwzględnionych w szczepionkach standardowych (oznaczanych jako „-like” lub „-SD”). Dodatkowo, ponieważ w Japonii w rzeczywistej praktyce klinicznej szczepionko standardowo podaje się podskórnie (co jest dopuszczone w ChPL Efluelda), ale preferowaną drogą jest podanie domięśniowe, w badaniu *Sanchez 2020* autorzy wyróżnili podgrupę QIV-HD podawaną SC lub IM (natomiast szczepionkę kontrolną zgodnie z praktyką kliniczną podawano SC), natomiast w badaniu *Sanchez 2023* QIV-HD podawano IM, a QIV-SD SC

Analizowane badania zostały przeprowadzone w różnych sezonach grypowych, w związku z czym skład antygenowy szczepionek ocenianych w poszczególnych próbach był odmienny, zgodny z rekomendacjami WHO dla danego sezonu grypowego. Odpowiedź immunologiczna wywoływana przez szczepienie może się różnić w zależności od szczepu wirusa grypy, dla którego prowadzona jest ocena oraz w zależności od serii produktu. W związku z tym zbiorcza metaanaliza immunogenności szczepionek ocenianych w poszczególnych badaniach nie była zasadna i wyniki ocenianych punktów końcowych przedstawiono osobno dla każdej z prób.

## Immunogenność

Odpowiedź immunologiczną oceniano w oparciu o wyniki pomiaru miana przeciwciał przeciwko antygenom wirusa grypy zawartym w ocenianej szczepionce zmierzone w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym przed szczepieniem oraz od 28 do 35 dni po szczepieniu.

**Ocena średniego miana przeciwciał.** W populacjach ogólnych ocenianych badań odnotowano kilkukrotne zwiększenie miana przeciwciał przeciwko analizowanym antygenom wirusa grypy, wynoszące od prawie 5 razy do prawie 24 razy względem wartości wyjściowej po szczepieniu QIV-HD oraz od 2 do ponad 12 razy po szczepieniu QIV-SD. W każdej z przeprowadzonych analiz zarówno w grupie

interwencji, jak i w grupie kontrolnej odnotowany wzrost miana przeciwciał spełniał kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej u osób powyżej 60 roku życia wg EMA (co najmniej dwukrotny wzrost).

Średnie miano przeciwciał przeciw każdemu z ocenianych antygenów wirusa grypy było **istotnie, kilkakrotnie większe po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD** (średnio od 1,5 do ponad 3 razy większe), wskazując na istotnie większą efektywność szczepionki wysokodawkowej w indukowaniu odpowiedzi immunologicznej wobec ocenianych antygenów wirusa grypy w porównaniu do szczepionki standardowej. **W każdym przypadku spełniono kryterium *superiority* szczepionki QIV-HD nad QIV-SD** odnośnie wyższej immunogenności.

W badaniach *Sanchez 2023* oraz *Pepin 2021* wyniki analiz przeprowadzonych w wyróżnionych podgrupach wiekowych były spójne, odnotowano co najmniej kilkakrotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu QIV-HD oraz QIV-SD (od 3 do 26 razy względem wartości wyjściowej, spełnienie kryterium istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA) oraz znamienne wyższe miano przeciwciał w grupie HD w porównaniu do SD (od 1,5 do 3,2 razy, spełnienie kryterium *superiority*), zarówno u młodszych (60-64 lata), jak i u starszych ( $\geq 65$  lat) osób.

**Serokonwersja.** Odsetki uczestników w populacjach ogólnych badań, u których odnotowano serokonwersję w grupie QIV-HD wynosiła od 50% do 88% (we wszystkich przypadkach spełniono kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA [SCR > 30% u osób w wieku  $\geq 60$  lat] oraz wg FDA [dolna granica 95% CI  $\geq 30\%$  u osób w wieku  $\geq 65$  lat]). W grupach kontrolnych badań odsetki serokonwersji wynosiły od 24% do 74% (w części przypadków nie spełniono kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA, podobnie w większej liczbie – kryteriów wg FDA). W analizach przeprowadzonych w populacjach ogólnych badań *Pepin 2021*, *Sanchez 2023* oraz *Chen 2022* odsetki uczestników, u których odnotowano serokonwersję były od 1,2 do 2,1 razy większe po podaniu szczepionki QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, wszystkie zaobserwowane różnice były istotne statystycznie. W badaniu *Sanchez 2020*, w którym oceniano stosowanie szczepionki wysokodawkowej domięśniowo oraz podskórnie odnotowano od 1,2 do 2,0 razy większe prawdopodobieństwo serokonwersji po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, w części przypadków różnice nie osiągnęły istotności statystycznej (było to badanie o stosunkowo małej liczebności grup, stanowi 4,4% populacji ocenianych badań).

W analizach przeprowadzonych w podgrupach wiekowych wyróżnionych w badaniach *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* dla wszystkich ocenianych antygenów wirusa grypy odnotowano odsetki serokonwersji spełniające wymienione kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej. Zaobserwowano istotne statystycznie, kilkakrotnie (od 1,2 do 1,9 razy) większe

prawdopodobieństwo wystąpienia serokonwersji po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do szczepionki standardowej zarówno u młodszych (60-64 lat), jak i starszych ( $\geq 65$  lat) osób.

**Seroprotekcja.** W analizowanych badaniach odsetki uczestników w populacjach ogólnych, u których odnotowano ochronne miano przeciwciał po szczepieniu wynosiły od 85% do 100% (w większości przypadków przekraczały 95%), zarówno w grupach QIV-HD, jak i QIV-SD. Kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA (SPR  $\geq 60\%$  u osób w wieku  $> 60$  lat) oraz FDA (dolna granica 95%CI  $\geq 60\%$  u osób w wieku  $> 65$  lat) zostały spełnione dla wszystkich przeprowadzonych analiz. W badaniach *Sanchez 2023* oraz *Pepin 2021* zaobserwowano od 1,0 do prawie 1,3 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia seroprotekcji po szczepieniu w grupie QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, dla prawie wszystkich analiz odnotowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie. W badaniach *Chen 2022* oraz *Sanchez 2020* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku osób z ochronnym mianem przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupą interwencji i grupą kontrolną, jednak w obu analizowanych grupach odsetki osób uzyskujących seroprotekcję były bardzo wysokie (w większości przypadków przekraczające 90%).

W ocenie istotności statystycznej wyników warto zwrócić uwagę, że w części przypadków już wyjściowo obserwowano wysokie odsetki uczestników z mianem przeciwciał  $\geq 1:40$ , osiągające 60-80%, w takim przypadku wykazanie różnic w seroprotekcji pomiędzy szczepionkami po wykonaniu szczepienia było utrudnione, natomiast w przypadkach, gdy te wyjściowe odsetki były niższe, przeprowadzone analizy spójnie wskazywały na znamienne wyższą skuteczność szczepionki QIV-HD.

Wyniki analiz przeprowadzonych w podgrupach wiekowych badania *Pepin 2021* były spójne i potwierdzały wyniki uzyskane w populacji ogólnej badania: dla wszystkich analiz spełniono oba wymienione kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA i FDA (odsetki seroprotekcji wynosiły od 84% do 100%) oraz odnotowano podobne lub wyższe prawdopodobieństwa osiągnięcia ochronnego miana przeciwciał po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD (w analizach, w których nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odsetki seroprotekcji w obu grupach były bardzo wysokie i wynosiły ponad 99%).

## Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo ocenianych szczepionek QIV-HD vs QIV-SD porównywano na podstawie przeprowadzonej metaanalizy danych dla ocenianych kategorii spodziewanych (*solicited*) oraz niespodziewanych (*unsolicited*) zdarzeń niepożądanych, raportowanych spontanicznie w okresie obserwacji.

**Spodziewane (*solicited*) reakcje.** We wszystkich ocenianych badaniach najczęściej odnotowywaną reakcją miejscową był **ból w miejscu iniekcji**, odsetki uczestników, u których raportowano jego występowanie wynosiły od 30% do 48% w grupie interwencji i od 20% do 36% w grupie kontrolnej, wskazując na istotnie większe ryzyko występowania ocenianego zdarzenia po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, RR = 1,57 (95% CI: 1,23; 2,01), NNH=7. Dla pozostałych ocenianych reakcji miejscowych (**rumień, obrzęk, stwardnienie oraz zasinienie w miejscu iniekcji**) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich występowania po podaniu QIV-HD oraz QIV-SD.

Wśród spodziewanych (*solicited*) reakcji ogólnoustrojowych najczęściej obserwowano **ból mięśni**, odsetki uczestników, u których raportowano jego występowanie wynosiły od 15% do 27% w grupie interwencji oraz około 12% w grupie kontrolnej, wskazując na istotnie większe ryzyko występowania ocenianej reakcji po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, RR = 1,79 (95% CI: 1,55;2,06), NNH=11. Dla większości pozostałych reakcji ogólnoustrojowych (**ból głowy, zmęczenie, dreszcze**) również odnotowano znamienne statystycznie zwiększenie ryzyka ich występowania po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD. **Gorączka** występowała stosunkowo rzadko zarówno w grupach interwencji (od 0% do 2,3%), jak i w grupach kontrolnych (od 0% do 0,5%). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazywały na brak istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ryzyka występowania ocenianego zdarzenia, RR = 1,75 (95% CI: 0,39;7,92).

**Niespodziewane (*unsolicited*) zdarzenia niepożądane.** Odsetki uczestników, u których raportowano wystąpienie co najmniej jednego niespodziewanego (*unsolicited*) zdarzenia niepożądanego pojawiającego się spontanicznie w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni wynosiły od prawie 7% do 25% w grupach interwencji oraz od 8% do 23% w grupach kontrolnych. Ogółem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania niespodziewanych (*unsolicited*) AEs po szczepieniu QIV-HD oraz QIV-SD, RR = 0,96 (95% CI: 0,83;1,12). W próbach *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* odnotowano pojedyncze przypadki **przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu z powodu wystąpienia AEs**, występujące z podobną częstością po szczepieniu QIV-HD oraz QIV-SD, RR = 0,71 (95% CI: 0,14; 3,61).

W badaniach *Chen 2022* oraz *Sanchez 2020* podczas obserwacji uczestników bezpośrednio po szczepieniu pod kątem występowania **reakcji natychmiastowych** (do 30 minut po szczepieniu) nie zaobserwowano żadnych zdarzeń. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej na podstawie badań *Pepin 2021* oraz *Sanchez 2023* wskazywały na podobne ryzyko występowania ocenianych reakcji po szczepieniu szczepionką wysokodawkową oraz standardową, RR = 0,99 (95% CI: 0,17; 5,74).



Odsetki uczestników, u których raportowano występowanie **SAEs** były niskie i wynosiły od 0% do 2% po szczepieniu QIV-HD oraz od 0% do prawie 3% po szczepieniu QIV-SD, wyniki przeprowadzonej metaanalizie wskazywały na brak istotnych różnic w ryzyku występowania ocenianych zdarzeń po szczepieniu szczepionką wysokodawkową oraz w standardowej dawce, RR = 0,46 (95% CI: 0,20; 1,06). Wszystkie zdarzenia odnotowane w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni oceniono jako niezwiązane ze szczepieniem.

We analizowanych badaniach nie raportowano żadnych przypadków zdarzeń wyróżnionych jako **AESI** zarówno po szczepieniu QIV-HD, jak i QIV-SD. W badaniach *Chen 2022*, *Sanchez 2020* oraz *Sanchez 2023* nie odnotowano żadnych **zgonów** w czasie obserwacji uczestników. Dwa przypadki zgonów zaobserwowane w badaniu *Pepin 2021* nie były związane ze szczepieniem (w jednym przypadku był to wypadek samochodowy, a w drugim sepsa pneumokokowa).

### Skuteczność kliniczna szczepionki (VE) QIV-HD vs QIV-SD – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie oceniające skuteczność kliniczną szczepienia QIV-HD w porównaniu do QIV-SD – badanie *DANFLU-1*, opisane w publikacjach *Johansen 2023* oraz *Johansen 2022*. Było to pragmatyczne, randomizowane badanie kliniczne o charakterze eksploracyjnym. Badanie było zintegrowane z programem rutynowego szczepienia przeciw grypie w Danii, obserwację pod kątem punktów końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa prowadzono jedyne na podstawie danych pochodzących z krajowych rejestrów.

Kryterium włączenia do badania stanowił wiek od 65 do 79 lat. Osoby w starszym wieku ( $\geq 80$  lat) wykluczano były objęte duńskim programem szczepień. Do badania włączono ponad 12 tyś. osób.

#### Skuteczność kliniczna

Efektywność szczepionki QIV-HD była istotnie, o 64,4% wyższa niż QIV-SD w zakresie ochrony przed **hospitalizacją z powodu grypy lub zapalenia płuc: VE = 64,4% (95% CI: 24,4%; 84,6%)**. Także znamienne statystycznie wyższą efektywność szczepionki wysokodawkowej odnotowano w przypadku oceny ryzyka **zgonu z jakiegokolwiek przyczyny**, które uległo zmniejszeniu o 48,9%: **VE = 48,9% (95% CI: 11,5%; 71,3%)**.

W przypadku **hospitalizacji z powodu choroby oddechowej** obserwowano wyższą o 40% efektywność QIV-HD, ale w ocenie autorów różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej (choć były statystycznie znamienne w obliczeniach własnych). W pozostałych punktach końcowych, takich jak

hospitalizacje z powodu choroby sercowo-naczyniowej, z powodu COVID-19 oraz bez względu na przyczynę, wyniki były statystycznie nieznamiennie.

### Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono jedynie ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane oceniane w okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące po szczepieniu. W większości ocenianych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami szczepienia, co świadczyło o podobnym bezpieczeństwie szczepionki QIV-HD oraz QIV-SD. Jedyne istotne różnice obserwowano w ryzyku wystąpienia **ciężkich zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych**, które było mniejsze u osób szczepionych szczepionką QIV-HD w porównaniu ze szczepionką QIV-SD: RR = 0,72 (95% CI: 0,52; 1,00), p = 0,0476, NNT = 258 (95% CI: 130; 17 017).

### Skuteczność kliniczna (VE) TIV-HD vs TIV-SD – badania z randomizacją

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania z randomizacją oceniające skuteczność kliniczną szczepionek TIV-HD przeciw grypie w porównaniu do TIV-SD: *DiazGranados 2013*, *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018*. Próby *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014* były klasycznymi badaniami z randomizacją, natomiast *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* były randomizowanymi badaniami klastrowymi, gdzie randomizacji do określonych grup szczepienia poddawano całe ośrodki. Z uwagi na fakt, że w niniejszej analizie ocena szczepionek trójwalentnych stanowiła uzupełnienie głównej analizy szczepionek czterowalentnych i miała służyć jedynie poszerzeniu informacji o skuteczności klinicznej szczepienia wysokodawkowego przeciw grypie nad szczepieniem standardową dawką na podstawie wymienionych badaniach oceniano jedynie punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności klinicznej.

Kryteria włączenia do wszystkich badań stanowił wiek  $\geq 65$  lat oraz dobry stan zdrowia i brak przeciwwskazań do zaszczepienia ocenianymi preparatami. Do prób *Gravenstein 2018* oraz *Gravenstein 2017* kwalifikowano rezydentów domów opieki spełniających kryteria włączenia do badania, przebywających w ośrodkach długoterminowo ( $\geq 90$  dni). Łącznie ocenie poddano ponad 97 tys. uczestników. Wyniki metaanaliz badań RCT oraz w połączeniu z RWE przedstawiono w dalszej części.

## Skuteczność kliniczna

Ocena występowania **laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia grypy** wywołanej jakimkolwiek typem wirusa należała do punktów końcowych ocenianych w badaniach *DiazGranados 2013* oraz *DiazGranados 2014*. W próbie *DiazGranados 2013* nie odnotowano istotnych różnic w efektywności szczepionki TIV-HD vs TIV-SD w zakresie ocenianego punktu końcowego, choć wynik liczbowo wskazywał na większą efektywność szczepionki TIV-HD: VE = 12,6% (95% CI: -140,5%; 65,8%). Z kolei, w badaniu *DiazGranados 2014* zaobserwowano statystycznie istotną, wyższą efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu z TIV-SD (połączone sezony): **VE = 24,2% (95% CI: 9,7%; 36,5%)**. Wynik metaanalizy obu badań był znamiennej statystycznie: **VE = 23,0% (95% CI: 9,0%; 36,0%), p = 0,0026**.

W badaniu *DiazGranados 2013* nie odnotowano żadnych przypadków **laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej przez typ wirusa grypy obecny w szczepionce**. Natomiast w badaniu *DiazGranados 2014* obserwowano istotnie wyższą efektywność szczepionki TIV-HD nad TIV-SD w zakresie ochrony przed infekcją wirusem zawartym w szczepionce: **VE = 35,4% (95% CI: 12,5%; 52,5%)**.

We wszystkich ocenianych badaniach (*DiazGranados 2013*, *DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017*, *Gravenstein 2018*) odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie **ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę** po zastosowaniu szczepionki TIV-HD. Efektywność szczepionki wysokodawkowej była więc istotnie wyższa, wynosząc od 6,9% w połączonych sezonach raportowanych w badaniu *DiazGranados 2014* (VE = 6,9% [95% CI: 0,5%; 12,8%]), poprzez 8,5% w badaniu *Gravenstein 2017* (VE = 8,5% [95% CI: 3,0%; 13,7%]) do 32% w badaniu *Gravenstein 2018* (VE = 32,0% [95% CI: 13,8%; 46,3%]). Wynik metaanalizy badań był znamiennej statystycznie: **VE = 9,0% (95% CI: 5,0%; 13,0%), p < 0,0001**.

W badaniu *Gravenstein 2017* odnotowano również istotnie wyższą efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu ze szczepionką TIV-SD, w zapobieganiu **hospitalizacji z powodu zapalenia płuc**: VE = 20,9% (95% CI: 4,7%; 73,3%) oraz **hospitalizacji z powodu choroby układu oddechowego**: VE = 12,7% (95% CI: 1,8%; 22,4%).

W badaniu *DiazGranados 2014* **zgony** były stosunkowo rzadkie (0,5% w obu grupach szczepienia), w próbach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* odsetki zgonów w poszczególnych grupach wynosiły od 16 do 18%. Ogółem, we wszystkich ocenianych badaniach zgony obserwowano rzadziej w grupach TIV-HD niż TIV-SD, jednak w żadnym z ocenianych badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie ochrony przed zgonem, *DiazGranados 2014*: VE = 1,0% (95% CI: -34,0%; 27,0%), *Gravenstein 2017*: VE = 1,5% (95% CI: -3,8%; 6,9%), *Gravenstein*

2018: VE = 16,6% (95% CI: -2,7%; 32,2%). Także wynik metaanalizy, choć liczbowo wskazujący na korzyść TIV-HD nie przekroczył progu znamienności statystycznej ( $p = 0,338$ ).

W próbach *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018* oceniano istotne **pogorszenie codziennego funkcjonowania** definiowane jako zmniejszenie wyniku w skali ADL o  $\geq 4$  punkty względem wartości wyjściowej. W obu badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w efektywności szczepionki TIV-HD oraz TIV-SD w zakresie ocenianego punktu końcowego: *Gravenstein 2017*: VE = 0,4% (95% CI: -3,8%; 4,4%), *Gravenstein 2018*: VE = 0,6% (95% CI: -27,8%; 22,6%).

### Efektywność szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD – rzeczywista praktyka kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 10 badań pozwalających na porównawczą ocenę efektywności szczepionki (VE) TIV-HD oraz TIV-SD. Wśród odnalezionych badań, tylko jedna próba (*Balasubramani 2020*) była badaniem kliniczno-kontrolnym („*test-negative case control*”) – pozostałe były retrospektywnymi badaniami kohortowymi (*Izurieta 2015* oraz *Izurieta 2019*, *Machado 2021*, *Miskulin 2018*, *Richardson 2015*, *Shay 2017*, *Young-Xu 2018*, *Young-Xu 2019* oraz *Young-Xu 2020*). Uwzględnione badania uwzględniały od kilkuset osób na sezon, do nawet kilku milionów i obejmowały łącznie 9 sezonów grypowych, od 2010/2011 do 2018/2019.

Uwzględnione badania albo uwzględniały jedynie uczestników w wieku 65 lat lub więcej, lub prezentowały wyniki dla takiej podgrupy w przypadku uwzględnienia również młodszych osób (*Miskulin 2018*). Średnia wieku uwzględnionych osób (na podstawie danych z badań, które prezentowały średnią lub medianę wieku) wynosiła około 74 lat, a najbardziej liczną grupę wiekową stanowili uczestnicy w przedziale 65-74 lat.

Ponieważ najważniejsze wyniki umożliwiające metaanalizę, obejmującą także badania RCT przedstawiono poniżej, w tej części podsumowano jedynie punkty końcowe, które nie podlegały syntezie ilościowej.

**Laboratoryjnie potwierdzone zakażenie grypy typu A.** W próbie *Balasubramani 2020* rozpatrywano jedynie zakażenia wirusem grypy typu A, z uwagi na obecność szczepionki czterowalentnej wśród uczestników otrzymujących szczepienie standardowe, a więc różniące się od ocenianej szczepionki TIV-HD antygenami względem wirusa typu B. Dla połączonych sezonów 2015-2019 obserwowano mniejszą częstość potwierdzonych laboratoryjnie zakażeń łącznie wirusem typu A w grupie TIV-HD, VE wyniosła w

zależności od modelu 14% - 27%, ale wyniki przekroczyły znamienność statystyczną tylko w jednym z nich.

**Hospitalizacje z powodu zakażenia dróg moczowych.** W badaniu *Young-Xu 2019* analiza dla połączonych sezonów grypy z lat 2010-2015 nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy szczepionkami.

**Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon.** W badaniu *Miskulin 2018* w sezonie 2015/2016 obserwowano istotną statystycznie, o blisko 15% wyższą efektywność szczepionki HD w odniesieniu do SD: **VE = 14,6% (95% CI: 1,3%; 26,1%)**.

**Zgon z powodu grypy.** W badaniu *Shay 2017* w połączonych sezonach grypowych 2012-2014 odnotowano istotnie wyższą skuteczność szczepionki TIV-HD: **VE = 24,0% (95% CI: 0,6; 41,8)**.

**Zgon z powodu grypy lub zapalenia płuc.** W badaniu *Young-Xu 2020* w połączonej analizie dla sezonów w latach 2012-2015 w wysokim sezonie grypowym odnotowano o 42% wyższą skuteczność TIV-HD: **VE = 42,0% (95% CI: 24,0%; 59,0%)**. Wynik był wciąż istotny, gdy z analizy wykluczono uczestników z wysokim wyjściowym prawdopodobieństwem zgonu >5%: **VE = 36,0% (95% CI: 10,0%; 62,0%)**. Wnioskowanie te potwierdziła analiza w dodatkowym modelu statystycznym: **VE = 23,0% (17,0%; 28,0%)**.

**Zgon z przyczyn sercowo-oddechowych.** W badaniu *Young-Xu 2020* w połączonej analizie dla sezonów w latach 2012-2015 w wysokim sezonie grypowym odnotowano o 27% wyższą skuteczność TIV-HD: **VE = 27,0% (95% CI: 23,0%; 32,0%)**. Wynik był wciąż istotny, gdy z analizy wykluczono uczestników z wysokim wyjściowym prawdopodobieństwem zgonu >5%: **VE = 25,0% (95% CI: 12,0%; 38,0%)**. Wnioskowanie te potwierdziła analiza w dodatkowym modelu statystycznym: **VE = 30,0% (95% CI: 23,0%; 38,0%)**.

### **Efektywność szczepionki (VE) QIV/TIV-HD vs QIV/TIV-SD – metaanalizy badań RCT i RWE**

---

Wykorzystując wyniki badań RCT oraz badań RWE, podsumowano uzyskane informacje odnośnie efektywności szczepionki QIV/TIV-HD w porównaniu z QIV/TIV-SD w postaci metaanaliz, w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych (przedstawiono te punkty, które pozwalały na przeprowadzenie metaanalizy przynajmniej 2 badań). Ostatecznie, efektywność szczepionki podsumowano dla oceny laboratoryjnie potwierdzonego/prawdopodobnego zakażenia wirusem grypy, hospitalizacji (z powodu grypy, zapalenia płuc, grypy lub zapalenia płuc, choroby oddechowej, z przyczyn sercowo-oddechowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny) oraz zgonu (niezależnie od przyczyny). Wykonywano najpierw metaanalizę

badan RCT dotyczących TIV, następnie dołączano badania RWE dla TIV (te grupy badań były najliczniejsze), a w ramach analizy dodatkowej także wyniki badania RCT dla QIV.

#### Laboratoryjnie potwierdzona grypa/prawdopodobne zakażenie wirusem grypy

Metaanaliza badań RCT (*DiazGranados 2013, DiazGranados 2014*) wskazywała na statycznie istotnie wyższą o 23% skuteczność szczepionki TIV-HD w porównaniu ze szczepionką standardową w zmniejszeniu ryzyka zachorowania na **laboratoryjnie potwierdzoną grypę: VE = 23,0% (95% CI: 9,0%; 36,0%), p = 0,0026.**

Metaanaliza badań RCT oraz RWE (*Izurieta 2019, Shay 2017, Young-Xu 2018*) obejmująca laboratoryjnie potwierdzoną grypę (RCT oraz *Young-Xu 2018*) lub prawdopodobne zakażenie wirusem grypy (wizyta lekarska, na której wykonano szybki test na obecność wirusa grypy i przepisano pacjentowi oseltamiwir – pozostałe badania RWE) także wykazała znamienne, o 16% wyższą efektywność szczepionki HD: **VE = 16,0% (95% CI: 2,0%; 28,0%), p = 0,0311.**

#### Hospitalizacje/wizyty na SOR z powodu grypy

W metaanalizie badań RWE (*Izurieta 2019, Shay 2017, oraz Machado 2021*) szczepionka TIV-HD wykazała się istotnie wyższą efektywnością niż szczepionka standardowa: **VE = 11,0% (95% CI: 3,0%; 18,0%), p = 0,005.**

#### Hospitalizacje/wizyty na SOR z powodu zapalenia płuc

W metaanalizie danych (RCT *Gravenstein 2017* oraz RWE *Machado 2021*) odnotowano znamienne wyższą efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu do szczepionki standardowej: **VE = 5,0% (95% CI: 3,0%; 7,0%), p < 0,0001.**

#### Hospitalizacje z powodu grypy lub zapalenia płuc

W metaanalizie badań RWE (*Richardson 2015, Young-Xu 2018* oraz *Young-Xu 2019*) obserwowano znamienne większą o 13% efektywność szczepionki TIV-HD nad TIV-SD: **VE = 13,0% (95% CI: 7,0%; 19,0%), p < 0,0001.** Uwzględnienie badania *DANFLU-1* (RCT QIV) nie zmieniło wniosku: **VE = 14,0 (95% CI: 4,0; 23,0), p < 0,0001.**

### Hospitalizacje z powodu choroby oddechowej

W metaanalizie badań RCT *Gravenstein 2017* (TIV) oraz *DANFLU-1* (QIV) odnotowano istotnie wyższą efektywność szczepionki wysokodawkowej: **VE = 14,0% (95% CI: 4,0%; 23,0%), p = 0,009.**

### Hospitalizacje z przyczyn sercowo-oddechowych

Metaanaliza badania RWE *Young-Xu 2019* oraz *DANFLU-1* (QIV) wskazuje na istotnie wyższą efektywność szczepionki HD względem SD: **VE = 18,0% (95% CI: 15,0%; 21,0%), p < 0,0001.**

### Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny

W metaanalizie badań RCT (*DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017* oraz *Gravenstein 2018*) obserwowano istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionek o wysokiej zawartości antygenów w porównaniu do szczepionki standardowej: **VE = 9,0% (95% CI: 5,0%; 13,0%), p < 0,0001.**

Podobnie, gdy w obliczeniach uwzględniono dodatkowo badanie RWE (*Richardson 2015*, *Miskulin 2018*, *Young-Xu 2018* oraz *Young-Xu 2019*), obserwowano istotnie statystycznie wyższą efektywność szczepionki HD: **VE = 8,0% (95% CI: 7,0%; 10,0%), p < 0,0001.**

Uwzględnienie badania *DANFLU-1* (RCT QIV) nie zmieniło wnioskania: **VE = 8,0% (95% CI: 6,0%; 11,0%), p < 0,0001.**

### Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

W metaanalizie badań RCT (*DiazGranados 2014*, *Gravenstein 2017*, *Gravenstein 2018*) obserwowano liczbowo wyższą efektywność szczepionki TIV-HD, ale wynik ten nie był znamieny statystycznie **VE = 3% (95% CI: -3,0%; 7,0%), p = 0,338.** Przeprowadzona metaanaliza badań RCT i RWE (*Richardson 2015* oraz *Miskulin 2018*) choć wskazywała na niższe ryzyko zgonu po zastosowaniu szczepionki TIV-HD, to różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: **VE = 2,0% (95% CI: -3,0%; 6,0%), p = 0,4705.** Uwzględnienie badania *DANFLU-1* (RCT QIV) nie zmieniło wnioskania: **VE = 2,0% (95% CI: -3,0%; 7,0%), p = 0,3567.**

## Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa szczepionki QIV-HD uwzględniono dwie publikacje: *Gandhi-Banga 2023* i *Woo 2022*. Pierwsza z nich przedstawiała dane z rozszerzonego biernego nadzoru nad bezpieczeństwem (EPSS, z ang. *Enhanced Passive Safety Surveillance*) czterowalentnej inaktywowanej szczepionki z wysoką zawartością antygenów wirusa grypy w Niemczech w odniesieniu do szczepienia QIV-SD w Finlandii podczas sezonu grypowego 2021/2022, natomiast w drugiej podano postmarketingowe informacje o bezpieczeństwie QIV-HD na podstawie bazy VAERS (z ang. *Vaccine Adverse Event Reporting System*).

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Gandhi-Banga 2023* dotyczyła 903 osób zaszczepionych QIV-HD i 1000 pacjentów, którzy otrzymali QIV-SD. Z kolei w próbie *Woo 2022* analizie poddano raporty od 2122 osób. Z próby *Gandhi-Banga 2023* zaprezentowano dane dla wszystkich chorych, którzy zostali zaszczepieni czterowalentną inaktywowaną szczepionką z wysoką zawartością antygenów wirusa grypy i informacje dla podgrupy chorych > 65 lat, którzy otrzymali QIV-SD.

### Bezpieczeństwo

**Okres obserwacji do 7 dni po szczepieniu.** W badaniu *Gandhi-Banga 2023* w Niemczech po szczepieniu QIV-HD u 17 osób odnotowano 53 ADRs – częstość wyniosła 1,88% (95% CI: 1,10%; 3,00%). Czas utrzymywania się tych zdarzeń były znany dla 27 przypadków, z czego 24 (88,9%) ustąpiło tego samego dnia lub w dniu kolejnym, a 3 (11,1%) w ciągu 3 pierwszych dni. Wszyscy wspomniani pacjenci zgłosili co najmniej jedno zdarzenia specjalnego zainteresowania – łącznie odnotowano ich 41 u 17 osób, z częstością wynoszącą 1,88% (95% CI: 1,10%; 3,00%). Wśród najczęstszych AEIs były: reakcje w miejscu iniekcji, ból głowy i ból mięśni. Inne ADRs stwierdzono 12 razy u 5 pacjentów – częstość wyniosła 0,55% (95% CI: 0,18%; 1,29%), w tym najczęściej dreszcze, zmęczenie i uczucie gorąca. Nie stwierdzono żadnych zdarzeń specjalnego zainteresowania ani potencjalnego ryzyka (RMP, z ang. *risk management plan*), takich jak reakcje anafilaktyczne czy zaburzenia układu nerwowego.

Z kolei w Finlandii w okresie do 7 dni po szczepieniu QIV-SD w podgrupie osób w wieku > 65 lat u 1 pacjenta odnotowano 3 ADRs – częstość wyniosła 1,19% (95% CI: 0,03%; 6,46%). Także u 1 osoby odnotowano 2 AEIs (ból głowy i nudności) oraz 1 inne ADRs (dyskomfort w jamie brzusznej).

**Całkowity okres obserwacji.** W próbie *Gandhi-Banga 2023* 65 ADRs ogółem stwierdzono u 19 (2,10% [95% CI: 1,27%; 3,27%]) zaszczepionych w Niemczech osób. Wśród nich 72,31% stanowiły AEIs – 16



z nich miało nasilenie łagodne, 14 umiarkowane, a 9 ciężkie. Inne ADRs odnotowano 12 razy u 5 pacjentów – ich częstość wyniosła 0,78% (95% CI: 0,31%; 1,59%), w tym najczęściej obserwowano dreszcze i zmęczenie. 1 z nich miało nasilenie łagodne, 4 umiarkowane, a 7 ciężkie.

**Zestawienie informacji EPSS z danymi z ChPL.** W próbie *Gandhi-Banga 2023* odnotowano, że częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, które zaobserwowano do 7 dni po szczepieniu QIV-HD w Niemczech (ból w miejscu szczepienia: 1,55% [95% CI: 0,85%; 2,59%], rumień w miejscu szczepienia: 0,11% [95% CI: 0,00%; 0,62%], ból głowy: 0,66% [95% CI: 0,24%; 1,44%], ból stawów: 0,66% [95% CI: 0,24%; 1,44%] i złe samopoczucie: 0,33% [95% CI: 0,07%; 0,97%]), była znacząco niższa niż ta z Charakterystyki Produktu Leczniczego Efluelda®, w którym zdarzenia te określono jako częste ( $\geq 10\%$ ). W badaniu w ciągu  $\leq 7$  dni po szczepieniu wystąpiły także ADRs, które nie zostały wymienione w ChPL: ciepota w miejscu szczepienia (1 zdarzenie), zmniejszony apetyt (2 zdarzenia), choroba grypopodobna (1 zdarzenie), przekrwienie błony śluzowej nosa (1 zdarzenie) i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (1 zdarzenie). Z kolei w okresie  $> 7$  dni po zaszczepieniu odnotowano następujące, nieopisane w charakterystyce produktu leczniczego ADRs: zwiększona częstości akcji serca, zaburzenia sercowo-naczyniowe i nadciśnienie tętnicze (po 1 zdarzeniu).

**Dane z bazy VAERS.** Spośród 2122 zgłoszeń AEs (mediana dni do wystąpienia: 0 [zakres: 0-157], średnia dni do wystąpienia: 1,7 [SD: 7,68]) analizowanych w badaniu *Woo 2022, 2018* (95,1%) nie była ciężka (*non-serious*) i obejmowała zdarzenia niepożądane zaobserwowane już także w rejestracyjnym badaniu klinicznym, w tym reakcje w miejscu iniekcji, gorączkę, ból głowy i nudności. W ramach analizy odnotowano 104 (4,9%) ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane – najczęściej miały one charakter neurologiczny. Zgłoszono 11 zgonów u 3 kobiet i 8 mężczyzn w wieku 65-97 lat. Okres między szczepieniem, a zgonem mieścił się w zakresie 0-53 dni. Przyczyną zgonów, dla których dostępna była dokumentacja, były choroby układu krążenia (4 przypadki) i zakażenia (2 przypadki).

## 15 Dyskusja

Najskuteczniejszą formą prewencji grypy oraz ochrony przed ciężkim przebiegiem i powikłaniami choroby jest stosowanie szczepień ochronnych przy użyciu szczepionek jak najlepiej dopasowanych do szczepów wirusa krążących w populacji w danym sezonie epidemicznym, co jest zapewniane przez stosowanie szczepionek zawierających różne warianty antygenów wirusów, najczęściej obserwowanych w uprzednich sezonach grypy. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej szczepienia przeciwko grypie zalecane są wszystkim osobom powyżej 6 miesiąca życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia (*KLR 2019, PTMR/PTW/OPZW 2020, ACIP 2023, NACI 2023*). W większości rekomendacji wskazano, że szczepieniem należy objąć przede wszystkim osoby, u których występują czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i rozwoju powikłań pogrypowych. Jako kryterium wystarczające do zaklasyfikowania pacjenta do grupy podwyższonego ryzyka, objętej preferencyjnymi szczepieniami wymieniano starszy wiek bez względu na obecność dodatkowych czynników ryzyka (w polskich wytycznych jako dolną granicę wieku podano 65 lat, jednak zaznaczono, że ryzyko powikłań wzrasta już po 50 r.ż.) (*KLR 2019, PTMR/PTW/OPZW 2020*). Z kolei, zgodnie z założeniami obowiązującego na rok 2023 r. Programu Szczepień Ochronnych do szczepienia przeciw grypie zaleca się w związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi lub w związku z przesłankami epidemiologicznymi, a do grup, które szczególnie powinny być objęte szczepieniem należą osoby w wieku powyżej 55 lat (*PSO 2023*).

Produkt Efluelda jest czterowalentną inaktywowaną wysokodawkową (60 µg hemaglutyniny na szczep) szczepionką przeciw grypie opracowaną przez firmę Sanofi Pasteur, która zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego szczepionka Efluelda jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie (*ChPL Efluelda 2022*). U osób starszych obserwuje się pojawiające się z wiekiem pogorszenie funkcjonowania układu immunologicznego, odpowiadające ze zmniejszenie reaktywności na szczepienie, w tym osłabienie czynności limfocytów, zmniejszenie produkcji przeciwciał neutralizujących oraz zmniejszenie różnorodności produkowanych przeciwciał (*Crooke 2019*). Czterokrotne zwiększenie zawartości hemaglutyniny w Efluelda w stosunku do standardowej szczepionki wywołuje silniejszą odpowiedź immunologiczną po szczepieniu, dzięki czemu pokonuje część efektów immunostarzenia, zapewniając osobom starszym lepszą ochronę przed grypą (*Zeevat 2023*). Znalazło to odzwierciedlenie w części wytycznych, w których inaktywowane czterowalentne wysokodawkowe szczepionki są zalecane u osób starszych w wieku  $\geq 65$  lat (*JCVI 2022, ACIP 2023, NACI 2023, STIKO 2023, CDC 2022, GIMBE 2021, STIKO 2020*) lub w wieku  $\geq 60$  lat (*FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b*) jako jeden z możliwych preparatów lub jako preferowana opcja szczepienia.

Grypa wywołuje najwięcej zachorowań spośród wszystkich chorób zakaźnych objętych w Polsce nadzorem epidemiologicznym. Co prawda zachorowania najczęściej nie wymagają hospitalizacji i rzadko doprowadzają do ciężkich powikłań i zgonów, jednak ze względu na miliony przypadków zachorowań rocznie, ten niewielki odsetek osób z ciężkim przebiegiem choroby przekłada się na tysiące przypadków hospitalizacji (*KLR 2019*). Co więcej z uwagi na podobieństwo wirusów grypy i SARS-CoV2, tj. dróg ich rozprzestrzeniania się, objawów zakażenia nimi oraz tożsamy grup ryzyka rozwoju powikłań zakażenia w najbliższych latach można spodziewać się, że szczyty zachorowań na nie mogą zbiegać się w okresach zimowych, powodując dodatkowe obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Należy zatem maksymalnie dążyć do kontroli tych sezonowych epidemii i uniknięcia hospitalizacji z powodu zakażenia. Skuteczną strategią pozwalającą na zmniejszenie liczby zachorowań na grypę oraz przypadków ciężkiego przebiegu choroby jest zwiększenie wyszczepialności populacji, ze szczególnym uwzględnieniem grup podwyższonego ryzyka.

Obecnie w Polsce dla osób dorosłych refundowane (częściowy odpłatność – ryczałt) są jedynie szczepionki czterowalentne w standardowej dawce (15 µg hemaglutyniny na szczep) dostępne dla osób w wieku od 18 r.ż. do 65 r.ż.: produkt Influvac Tetra refundowany bez względu na ryzyko powikłań pogrypowych, oraz produkt Vaxigrip Tetra, refundowany dla osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Oba te produkty są również refundowane (bezpłatnie) dla osób w wieku powyżej 65 r.ż. bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych.

W związku z powyższym niezaspokojoną potrzebą medyczną w Polsce jest szeroka dostępność do finansowanych szczepień przeciwko grypie zapewniających możliwie najwyższą skuteczność w zakresie indukowania odpowiedzi immunologicznej oraz efektywność kliniczną w zakresie ochrony przed zachorowaniem oraz ciężkim przebiegiem choroby dedykowana w szczególności osobom o zwiększonym ryzyku ciężkiego przebiegu i rozwoju powikłań choroby. Do tej grupy należą osoby w starszym wieku, u których ze względu na zjawisko starzenia układu immunologicznego, stosowane szczepionki w standardowych dawkach mogą indukować słabszą odpowiedź immunologiczną niż u osób młodszych, niezapewniającą wystarczającej ochrony przed zachorowaniem. Odpowiedzią na te potrzeby może być szczepionka Efluelda, która stanowi jedyną czterowalentną szczepionkę wysokodawkową (QIV-HD) udostępnioną na terenie Unii Europejskiej, zarejestrowaną do stosowania w populacji osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych. Ze względu na 4-krotnie wyższą zawartość hemaglutyniny (60 µg na szczep) niż dostępne na rynku polskim szczepionki QIV-SD (15 µg) indukuje silniejszą odpowiedź immunologiczną i może pokonać część efektów immunostarzenia, zapewniając starszym dorosłym lepszą ochronę przed zachorowaniami na grypę i jej powikłaniami, w tym sercowo-naczyniowymi i hospitalizacjami.

Zalecenia organów rejestracyjnych zwracają uwagę na liczne ograniczenia dotyczące możliwości oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek (EMA 2016, FDA 2007). W analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy więc uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych.

W związku z planowanym wnioskiem o refundację preparatu Efluelda w populacji osób w wieku  $\geq 60$  lat (tożsamej dla wskazania rejestracyjnego) przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu identyfikację badań porównujących skuteczność kliniczną, immunogenność i bezpieczeństwo tego produktu leczniczego z inaktywowaną czterowalentną szczepionką w standardowej dawce (jedynie takie szczepionki są obecnie refundowane w ramach profilaktyki zachorowania na grypę u osób dorosłych w Polsce). W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania RCT porównujące immunogenność i bezpieczeństwo QIV-HD (Efluelda/Fluzone HD Quadrivalent) z QIV-SD oraz 2 badania bez randomizacji prezentujące informacje na temat poszerzonej oceny bezpieczeństwa szczepionki Efluelda. Dodatkowo, w ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji oraz przeglądu sieci Internet zidentyfikowano 1 publikację spełniające kryteria włączenia do raportu (publikacja *Johansen 2023*), prezentującą wyniki badania *DANFLU-1*; w ramach przeglądu odnaleziono publikację *Johansen 2022* prezentującą metodykę tego badania, ale publikacja *Johnasen 2023* nie była indeksowana w przeglądanych bazach danych i nie została zidentyfikowana w ramach przeglądu systematycznego.

Z uwagi na fakt, że szczepionki trójwalentne, zawierające tylko jeden szczep B wirusa, zostały wcześniej dopuszczone do obrotu i były dłużej stosowane w profilaktyce grypy, większość wiarygodnych danych klinicznych oceniających wpływ 4-krotnego zwiększenia dawki hemaglutyniny na skuteczność kliniczną szczepienia dotyczyło porównania TIV-HD vs TIV-SD. Biorąc pod uwagę fakt, że proces wytwarzania trójwalentnych i czterowalentnych odpowiedników ocenianych szczepionek był identyczny i ich skład w dużej mierze pokrywał się, a jedyna różnica wynikała z dodania czwartego szczepu, badania porównujące efektywność kliniczną TIV-HD vs TIV-SD pozwalały na pośrednie wnioskowanie o względnej efektywności szczepionek czterowalentnych (QIV-HD vs QIV-SD). W związku z tym strategię wyszukiwania poszerzono o badania porównujące skuteczność kliniczną TIV-HS vs TIV-SD i w ramach przeglądu zidentyfikowano 4 badania z randomizacją oraz 10 badań bez randomizacji prowadzonych w analizowanych rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniach RCT, w których oceniano immunogenność Efluelda u osób w wieku  $\geq 60$  lub  $\geq 65$  lat odnotowano istotnie wyższą immunogenność szczepionki wysokodawkowej w porównaniu do szczepionki w

standardowej dawce w większości przeprowadzonych analiz. W próbach, w których ocenianą populację stanowiły osoby w wieku  $\geq 60$  lat immunogenność analizowano w podgrupach wiekowych 60-64 oraz  $\geq 65$  lat. Wyniki przeprowadzonych analiz były spójne dla obu podgrup, wskazując na znamienne wyższość indukowania odpowiedzi immunologicznej wobec ocenianych antygenów wirusa grypy przez QIV-HD. Na podstawie uzyskanych wyników oraz w związku ze znaną zależnością pomiędzy wysoką immunogennością oraz skutecznością kliniczną szczepienia wnioskowano o efektywności ocenianej szczepionki Efluelda w zakresie ochrony przed zachorowaniem na grypę w całej analizowanej populacji (osoby w wieku  $\geq 60$  lat).

W badaniu *DANFLU-1* oceniającym skuteczność kliniczną produktu Efluelda w porównaniu do szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce odnotowano znamienne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD (w przypadku hospitalizacji z powodu choroby oddechowej obserwowano także wyższą efektywność QIV-HD, ale w ocenie autorów różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej, choć były statystycznie istotne w obliczeniach własnych). W zakresie pozostałych punktów końcowych wyniki nie były znamienne statystycznie, ale należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że głównym celem badania była ocena wykonalności przeprowadzenia dalszych badań tego typu i próba nie miała mocy statystycznej wystarczającej do wykazania różnic w skuteczności klinicznej ocenianych interwencji.

Poszerzoną ocenę skuteczności klinicznej opartą na porównaniu szczepionek TIV-HD vs TIV-SD analizowano na podstawie 2 klasycznych badań RCT, 2 randomizowanych badań klastrowych przeprowadzonych wśród pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat przebywających w domach opieki oraz 10 prób przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u osób w wieku  $\geq 65$  lat (stanowiących populację ogólną badania lub podgrupę). Efektywność kliniczną szczepionek TIV-HD vs TIV-SD podsumowano dodatkowo w postaci metaanaliz wykorzystując dane z włączonych do analizy badań. Największe różnice w efektywności ocenianych szczepionek na korzyść TIV-HD obserwowano w kontekście zapobiegania laboratoryjnie potwierdzonej grypie. W większości pozostałych analiz również odnotowano istotnie większą efektywność szczepionki wysokodawkowej w porównaniu do szczepionki standardowej (w zakresie zmniejszenia ryzyka hospitalizacji lub wizyt na SOR z powodu grypy lub zapalenia płuc oraz hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny). Choć ryzyko zgonu było niższe w grupie HD, obserwowane różnice między szczepionkami nie przekroczyły progu znamienności statystycznej.

Dodatkowo w części metaanaliz uwzględniono badanie *DANFLU-1*, które nie wpływało znacząco na wyniki, co wskazuje na spójny efekt szczepionki wysokodawkowej względem standardowej. Ponadto,

wyniki uzyskane w przeprowadzonych metaanalizach były zgodne z tymi raportowanymi w odnalezionych przeglądach systematycznych, pomimo zastosowania bardziej restrykcyjnego podejścia (w niniejszej analizie porównywano szczepionki o takiej samej walentności – wykluczono badania z grupą kontrolną, w której stosowano szczepionki o różnej walentności lub różne typu szczepionek o standardowej dawce, które uwzględniano w przeglądach). Spójne wyniki zaobserwowane w analizach (zarówno w analizach własnych, jak i przeprowadzonych przez autorów odnalezionych przeglądów systematycznych) wskazujące na wyższą skuteczność kliniczną szczepionki wysokodawkowej nad standardową stanowią dodatkowe potwierdzenia prezentowane wnioski.

Bezpieczeństwo szczepionki Efluelda oceniano na podstawie badań RCT porównujących QIV-HD vs QIV-SD oraz wyników poszerzonej oceny bezpieczeństwa prowadzonej w Europie i USA po wprowadzeniu do obrotu produktu Efluelda. W metaanalizach przeprowadzonych na podstawie badań RCT wykorzystanych w ocenie immunogenności QIV-HD vs QIV-SD odnotowano istotnie wyższe ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji, bólu mięśni, bólu głowy, zmęczenia oraz dreszczy w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej oraz brak istotnych różnic w ryzyku występowania rumienia, obrzęku, stwardnienia i zasinienia w miejscu iniekcji oraz gorączki po szczepieniu analizowanymi szczepionkami. Ogółem wykazano podobne lub wyższe ryzyko występowania spodziewanych (*solicited*) reakcji miejscowych oraz ogólnoustrojowych w ciągu 7 dni po szczepieniu szczepionką wysokodawkową w porównaniu do standardowej. Większość odnotowanych reakcji była 1 lub 2 stopnia nasilenia i ustępowała w ciągu kilku dni po szczepieniu. Nie odnotowano istotnego zwiększenia ryzyka występowania niespodziewanych (*unsolicited*) zdarzeń niepożądanych po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD w okresie obserwacji. Częstość występowania ciężkich (*serious*) AEs była niska, nie stwierdzono zgonów związanych ze szczepieniem oraz nie odnotowano zdarzeń zaklasyfikowanych jako AESI. W badaniu *DANFLU-1* zbierano informacje jedynie o częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs). Dla większości ocenianych kategorii zdarzeń nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, co świadczyło o podobnym bezpieczeństwie stosowania szczepionki QIV-HD oraz szczepionki QIV-SD. Jedynie znamienne statystycznie różnice zaobserwowano w ryzyku występowania SAEs sercowo-naczyniowych, które było mniejsze u osób szczepionych QIV-HD w porównaniu ze szczepionką QIV-SD. W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniono dwie próby: *Gandhi-Banga 2023* oraz *Woo 2022*. W badaniu *Gandhi-Banga 2023* reakcje w miejscu iniekcji oraz ogólnoustrojowe odnotowano rzadziej niż wskazano w ChPL Efluelda®. Nie stwierdzono żadnych zdarzeń specjalnego zainteresowania ani potencjalnego ryzyka, takich jak reakcje anafilaktyczne czy zaburzenia układu nerwowego. W badaniu odnotowano wystąpienie zdarzeń nieuwzględnionych w ChPL takich jak: zmniejszony apetyt, choroba

grypopodobna, przekrwienie błony śluzowej nosa, pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, zwiększona częstość akcji serca, zaburzenia sercowo-naczyniowe i nadciśnienie tętnicze. Wśród danych z bazy VAERS (Woo 2022) zdecydowana większość odnotowanych AEs nie była ciężka i obejmowała zdarzenia zaobserwowane już w rejestracyjnym badaniu klinicznym, potwierdzając akceptowalny profil bezpieczeństwa ocenianej szczepionki. Ogółem w ocenianych badaniach zaobserwowano akceptowalny profil bezpieczeństwa Efluelda, większość raportowanych zdarzeń miała łagodne nasilenie i została odnotowana już wcześniej. Szczepionka Efluelda różni się od QIV-SD jedynie dawką hemaglutyniny zawartą w preparacie, w związku z tym występowanie nowych zdarzeń niepożądanych, niezaobserwowanych po szczepieniu szczepionką standardową wydaje się mało prawdopodobne. Wyniki analizowanych badań potwierdzają to założenie, profil bezpieczeństwa Efluelda był podobny do stosowanych szczepionek czterowalentnych w standardowej dawce (w badaniach RCT odnotowano jedynie większe ryzyko bólu w miejscu iniekcji i reakcji ogólnoustrojowych po szczepieniu QIV-HD w porównaniu do QIV-SD, dla większości pozostałych zdarzeń nie odnotowano różnic pomiędzy interwencjami).

Podsumowując, czterowalentna inaktywowana wysokodawkowa szczepionka Efluelda, stosowana w zapobieganiu grypie jest wysoce immunogenną i bezpieczną interwencją w czynnym uodpornianiu osób w wieku  $\geq 60$  lat. Jej refundacja stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby starszych pacjentów obarczonych zmniejszoną sprawnością układu immunologicznego rozwijającą się wraz z wiekiem, u których czterokrotne zwiększenie dawki hemaglutyniny (60  $\mu\text{g}$  zamiast 15  $\mu\text{g}$ ) może pokonać część efektów immunostarzenia, zapewniając starszym dorosłym lepszą ochronę przed zachorowaniami na grypę i jej powikłaniami, w tym sercowo-naczyniowymi i hospitalizacjami, co nie zawsze jest osiągalne w przypadku standardowej szczepionki. Udostępnienie refundowanej wysoce skutecznej szczepionki dla całej wnioskowanej populacji umożliwiłoby zapewnienie lepszej ochrony niż oferowane szczepionki w standardowej dawce przed zachorowaniem na grypę i ciężkim przebiegiem choroby w grupie chorych szczególnie narażonych na hospitalizacje i zgony z powodu grypy, zmniejszając obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej.

## 16 Ograniczenia

### Ograniczenia analizy

- W większości odnalezionych badań RCT porównujących QIV-HD vs QIV-SD oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo. Jedyne odnalezione badanie RCT oceniające skuteczność kliniczną czterowalentnej szczepionki wysokodawkowej w porównaniu do szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce (*DANFLU-1*) to pragmatyczne randomizowane badanie typu *feasibility*, które miało służyć przede wszystkim ocenie możliwości prowadzenia tego typu badania w populacji osób szczepionych przeciwko grypie i nie miało mocy statystycznej do wykazania ocenianych efektów klinicznych pomiędzy szczepionkami. Niemniej jednak przedstawiono również wyniki oceny klinicznych punktów końcowych i wykazano istotnie większą efektywność QIV-HD niż QIV-SD w zakresie zapobiegania hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc oraz zmniejszania ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- W związku z faktem, że odnaleziono tylko jedno badanie RCT oceniające skuteczność QIV-HD w porównaniu do QIV-SD poszerzono ocenę efektywności klinicznej (VE) o badania porównujące szczepionki HD z SD przy założeniu tej samej walentności, co sprowadziło się do oceny TIV-HD vs TIV-SD. Wynika to z faktu, że większość badań obejmujących wiele tysięcy osób była prowadzona, kiedy na rynku dostępne były tylko szczepionki trójwalentne. Niemniej efektywność względna szczepionek HD vs SD, wynikająca z różnic w immunogenności, powinna być możliwa do oceny bez względu na ich walentność (przy założeniu oceny preparatów równowalentnych) oraz pod warunkiem, że w danym sezonie jest możliwość wykazania ich skuteczności, tj. występują zachorowania na grypę i krążący szczep wirusa jest obecny w szczepionce. W tym ostatnim przypadku jest to zależne od walentności szczepionki (w sytuacji braku dopasowania szczepionki obserwowana skuteczność obu preparatów będzie niska i ocena względnej efektywności utrudniona), zatem wyniki tej dodatkowej, poszerzającej oceny mogą być konserwatywne dla QIV-HD.
- Populację docelową w niniejszej analizie stanowią osoby w wieku  $\geq 60$  lat. Jednak w większości analizowanych badań (zarówno oceniających szczepionki czterowalentne, jak i trójwalentne) ocenianą populację stanowiły osoby w wieku  $\geq 65$  lat. Jedynie w 2 badaniach, w których oceniano immunogenność i bezpieczeństwo QIV-HD vs QIV-SD analizowaną populację stanowiły osoby w wieku  $\geq 60$  lat: *Sanchez 2023* i *Pepin 2021* (w każdej z nich przedstawiono wyniki analizy



w populacji ogólnej badania oraz w podgrupach wiekowych: 60-64 lat i  $\geq 65$  lat). Autorzy próby *Pepin 2021* jako główny cel badania podali potwierdzenie wyższej immunogenności QIV-HD w porównaniu do QIV-SD u uczestników badania w wieku 60-64 lat, wskazując na tę grupę wiekową jako rzadko wyróżnianą w badaniach oceniających skuteczność szczepienia przeciw grypie. Wyniki przedstawionych analiz były spójne w obu podgrupach wiekowych, wskazując na znamienne wyższą efektywność w zakresie indukowania odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu u osób w wieku 60-64 lat oraz  $\geq 65$  lat. Na podstawie uzyskanych wyników badania oraz w związku z zaobserwowanym wcześniej związkiem pomiędzy immunogennością szczepionki i jej skutecznością kliniczną, wnioskowano o efektywności ocenianej interwencji w zakresie ochrony przed zachorowaniem na grypę u osób w wieku  $\geq 60$  lat.

- Poszczególne analizowane badania przeprowadzono w różnych sezonach grypowych różniących się pod względem dopasowania antygenów wirusowych uwzględnionych w szczepionce do krążących szczepów wirusa grypy, co mogło wpływać na różnice w efektywności szczepionek.

## Ograniczenia odnalezionych badań

- W badaniu *DANFLU-1* ocenianą populację stanowiły osoby w wieku 65-79 lat. Starszych pacjentów ( $\geq 80$  r.ż.) wykluczano z uwagi na fakt, że w momencie prowadzenia badania osobom w wieku  $\geq 80$  lat oferowano szczepienie QIV-HD w duńskim programie szczepień.
- Spośród badań włączonych do oceny immunogenności i bezpieczeństwa QIV-HD badanie *Pepin 2021* było najbardziej reprezentatywne dla polskiej populacji – uczestników rekrutowano w 6 krajach UE, w tym w Polsce, natomiast badanie *Chen 2022* przeprowadzono na Tajwanie, a *Sanchez 2020 i Sanchez 2023* w Japonii. Ponadto w badaniach *Sanchez 2020 i 2023* w obu szczepionkach uwzględnione antygeny zostały wybrane z listy zalecanej przez WHO dla półkuli północnej dla danego sezonu grypowego, ale skład antygenowy porównywanych standardowych szczepionkach produkowanych lokalnie szczepionek nie był identyczny jak w QIV-HD – ocenę immunogenności wykonano więc oznaczając przeciwciała anti-HA dla wszystkich możliwych antygenów, w tym uwzględnionych w szczepionkach standardowych (oznaczanych jako „-like” lub „-SD”). Dodatkowo, ponieważ w Japonii w rzeczywistej praktyce klinicznej szczepionko standardowo podaje się podskórną (co jest dopuszczone w ChPL Efluelda), ale preferowaną drogą jest podanie domięśniowe, w badaniu *Sanchez 2020* autorzy wyróżnili podgrupę QIV-HD podawaną s.c. lub i.m. (natomiast szczepionkę kontrolną zgodnie z praktyką kliniczną podawano s.c.), natomiast w badaniu *Sanchez 2023* QIV-HD podawano i.m., a QIC-SD s.c.

- Głównym celem badań *Gravenstein 2017* oraz *DANFLU-1* była ocena wykonalności prowadzenia dalszych badań oceniających skuteczność szczepionek przeciw grypie i próby nie miały mocy statystycznej wystarczającej do wykazania istotnych różnic w skuteczności klinicznej ocenianych szczepionek. W przypadku próby *Gravenstein 2017* oceniano możliwość prowadzenia dalszych pragmatycznych randomizowanych badań z zastosowaniem klasteryzacji prowadzonej w domach opieki. W próbie *DANFLU-1* oceniano możliwość prowadzenia pragmatycznych badań z randomizacją zintegrowanych z rutynową praktyką szczepień w Danii, z wykorzystaniem danych pochodzących z krajowych rejestrów.
- Liczebność grup analizowanych w części badań z randomizacją była niewielka (*Sanchez 2020*, *Chen 2022*), wynosiła kilkadziesiąt osób w każdej grupie. Jednak w większości prób włączonych do niniejszej analizy oceniano populacje liczące co najmniej kilkaset osób.
- Populacje badań RWE, w których porównywano skuteczność kliniczną szczepionek TIV-HD vs TIV-SD były heterogenne. W szczególności populacje prób *Miskulin 2018*, *Richardson 2015*, *Young-Xu 2018*, *Young-Xu 2019* i *Young-Xu 2020* różniły się znacząco od populacji ogólnych pozostałych badań oraz od populacji docelowej. Do badania *Miskulin 2018* włączano jedynie osoby otrzymujące hemodializy. Kryterium kwalifikacji nie stanowił wiek  $\geq 65$  lat, jednak autorzy przedstawili wyniki dla takiej podgrupy. Do prób *Richardson 2015*, *Young-Xu 2018*, *Young-Xu 2019* oraz *Young-Xu 2020* kwalifikowano weteranów wojennych uwzględnionych w systemie dostępu do opieki medycznej w USA, w związku z tym w tych badaniach obserwowano znacząco wyższy odsetek mężczyzn niż w pozostałych próbach (ponad 98%).
- W badaniu *Gandhi-Banga 2023* ocenę rozszerzonego biernego nadzoru nad bezpieczeństwem (EPSS) stosowania QIV-HD przeprowadzono na podstawie samodzielnych zgłoszeń osób zaszczepionych lub ich opiekunów prawnych, które nie były potwierdzone medycznie;
- W próbie *Woo 2022* do oceny bezpieczeństwa po wprowadzeniu szczepionki QIV-HD do obrotu wykorzystano bazę VAERS, która, choć ma zasięg krajowy i umożliwia zaobserwowanie zdarzeń niepożądanych w dłuższym okresie obserwacji, ma ograniczenia w postaci niedostatecznego raportowania, niepełnych informacji (na przykład na temat liczby podanych dawek) czy braku bezpośrednich i bezstronnych grup porównawczych, co utrudnia określenie związku przyczynowo-skutkowego między wykonanymi szczepieniami, a spontanicznymi zgłoszeniami od zaszczepionych osób.
- W części badań z randomizacją nie zastosowano zaślepienia stosowanej interwencji (*DANFLU-1*) lub zastosowano pojedyncze zaślepienie (*Gravenstein 2017*, *Gravenstein 2018*). Jednak

większość ocenianych punktów końcowych, stanowiły oceniane obiektywnie hospitalizacje i zgony, w związku z czym brak zaślepienia nie powinien mieć istotnego zakłócającego wpływu na wyniki.

- W badaniach oceniających immunogenność QIV-HD vs QIV-SD w części przypadków już wyjściowo obserwowano wysokie odsetki uczestników z mianem przeciwciał  $\geq 1:40$ , osiągające 60-80%. W takim przypadku wykazanie różnic w seroprotekcji pomiędzy szczepionkami po wykonaniu szczepienia było utrudnione, natomiast w przypadkach, gdy te wyjściowe odsetki były niższe, przeprowadzone analizy spójnie wskazywały na znamienne wyższą skuteczność QIV-HD.
- Do części prób nie włączono zakładanej liczby uczestników (*Gravenstein 2018, Chen 2022*).
- Metaanalizy przeprowadzone w ramach analizy skuteczności klinicznej szczepionek wysokodawkowych w porównaniu do szczepionek standardowych wykonano jedynie na podstawie części badań włączonych do analiz z powodu różnic w prezentowaniu wyników oraz w definicjach punktów końcowych. W szczególności niemożliwe było wykorzystanie w obliczeniach wyników próby *Balasubramani 2020*, w której efektywność ocenianych szczepionek prezentowano jedynie w kontekście parametru OR (w większości pozostałych badań uwzględnionych w analizie punkty końcowe przedstawiano jako ryzyko względne częstości ocenianych zdarzeń pomiędzy grupami [RR, ang. *rate ratio*] wyznaczone w dopasowanym modelu regresji Poissona). Ponadto w badaniu tym oceniano skuteczność jedynie wobec zakażenia wirusem grypy typu A (raportowano jedynie laboratoryjnie potwierdzone zakażenie wirusem grypy). Również w pozostałych badaniach uwzględnionych w obliczeniach występowały różnice w definicji ocenianych punktów końcowych (w części prób analizowano występowanie grypy potwierdzonej laboratoryjnie, podczas gdy w innych oceniano jedynie występowanie prawdopodobnego zakażenia wirusem grypy, zdefiniowanego jako wizyta lekarska ze świadczeniem na szybki test grypy i przepisanie leczenia oseltamiwirem).
- Część badań przeprowadzono w specyficznych warunkach – w domach opieki społecznej (*Gravenstein 2018, Gravenstein 2017*). W związku z tym uczestnicy tych prób byli osobami starszymi (średnia wieku 83-85 lat), bardziej obciążonymi i w gorszym ogólnym stanie sprawności niż osoby w populacjach ogólnych pozostałych badań oraz ogólna populacja docelowa. Jednak rezydenci domów opieki społecznej również docelowo otrzymywaliby ocenianą szczepionkę, w związku z czym stanowią podgrupę populacji docelowej. Ponadto do większości pozostałych badań z randomizacją włączano jedynie osoby w dobrym stanie ogólnym, dopuszczając osoby z chorobami współistniejącymi, niezakłócającymi udziału w badaniu. Autorzy tych prób zwracali uwagę na ostrożność przy uogólnianiu uzyskanych wyników na bardziej obciążone osoby. W tym

kontekście spójne wyniki prób *Gravenstein 2017* i *Gravenstein 2018* oraz badań, w których charakterystyka populacji jest zbliżona do populacji docelowej (większa efektywność QIV-HD niż QIV-SD w zakresie zmniejszania ryzyka hospitalizacji) dodatkowo potwierdzają efekt kliniczny ocenianych szczepionek.

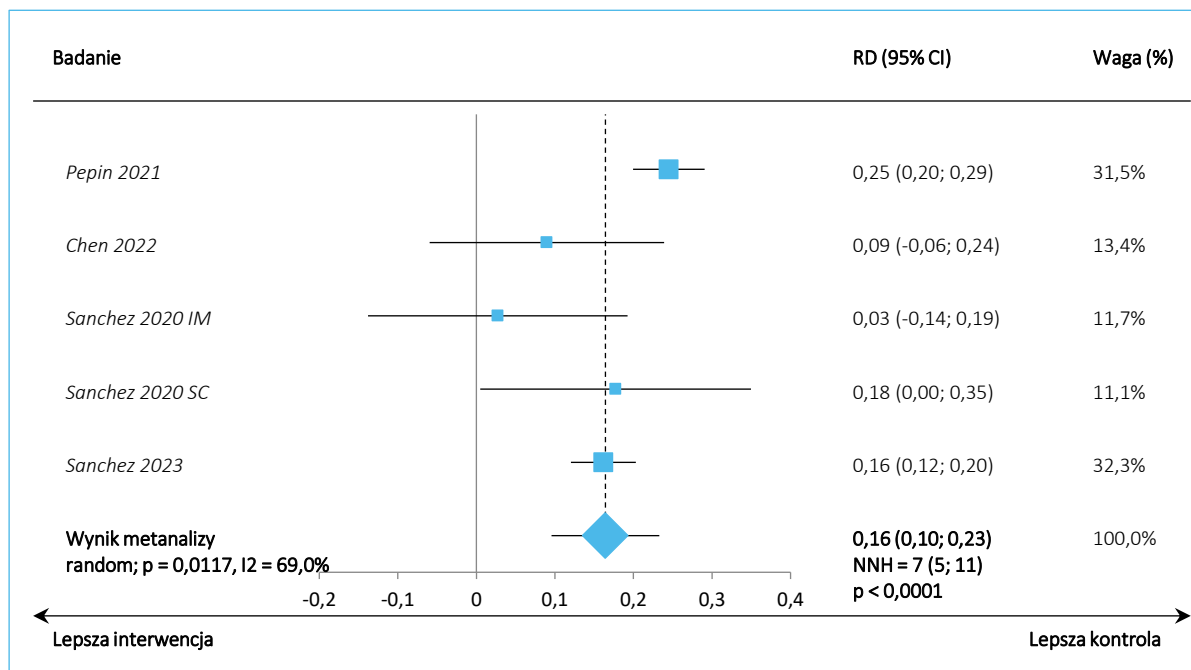
## 17 Wnioski końcowe

Efluelda to czterowalentna inaktywowana wysokodawkowa (60 µg hemaglutyniny na szczep) szczepionka przeciw grypie, która zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie. Czterokrotne zwiększenie zawartości hemaglutyniny w stosunku do stosowanych standardowo szczepionek indukuje silniejszą odpowiedź immunologiczną i może pokonać część efektów immunostarzenia, zapewniając starszym dorosłym lepszą ochronę przed zachorowaniami na grypę i jej powikłaniami, w tym sercowo-naczyniowymi i hospitalizacjami. Efluelda indukuje istotnie wyższą odpowiedź immunologiczną wobec ocenianych szczepów wirusa grypy u osób w wieku  $\geq 60$  lat w porównaniu do szczepionek standardowych, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Liczne dowody z badań eksperymentalnych oraz dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na większą efektywność szczepionki wysokodawkowej Efluelda w zakresie zmniejszania ryzyka zachorowania na grypę oraz hospitalizacji ogółem, z powodu grypy lub zapalenia płuc, z przyczyn sercowo-oddechowych, w porównaniu do szczepionki w standardowej dawce.

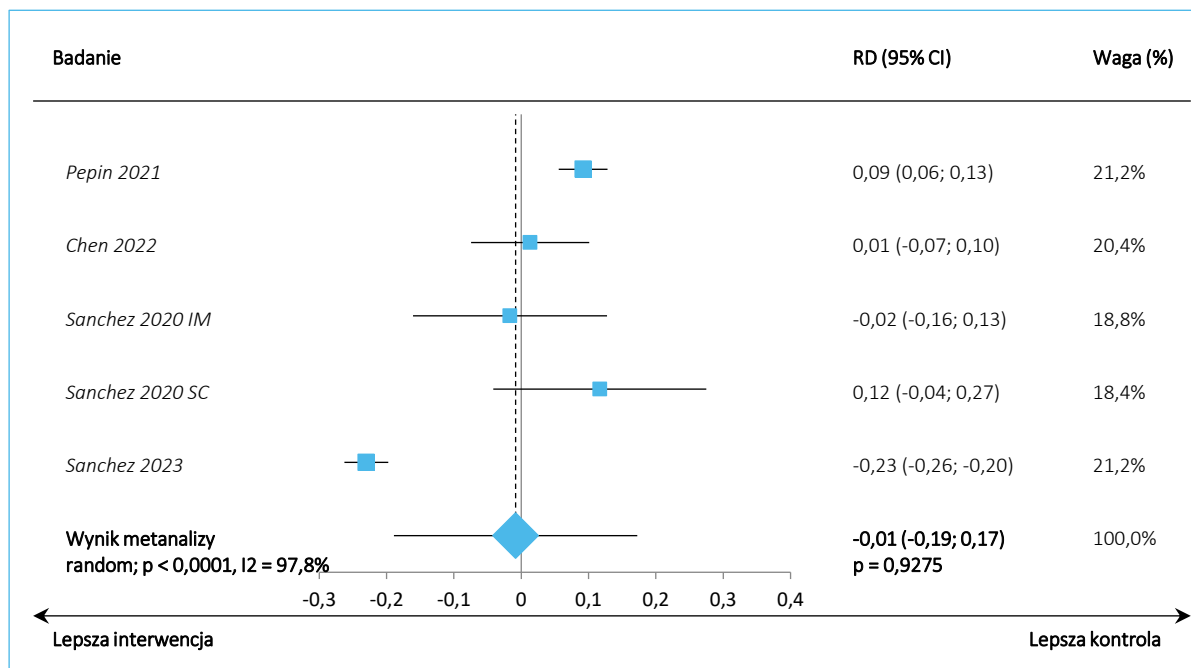
Większość przypadków hospitalizacji i zgonów z powodu grypy dotyczy osób z grup podwyższonego ryzyka. Wzrost ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i rozwoju powikłań obserwuje się już po 50 r.ż. bez względu na obecność innych czynników ryzyka. Objęcie refundacją Efluelda populacji w wieku  $\geq 60$  lat (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi) byłoby odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby starszych osób, zapewniając lepszą ochronę przed zachorowaniem na grypę i ciężkim przebiegiem choroby niż oferowane szczepionki w standardowej dawce w grupie szczególnie narażonej na hospitalizacje i zgony z powodu grypy, zmniejszając obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej oraz doprowadzić do zwiększenia wyszczepialności w tej populacji.



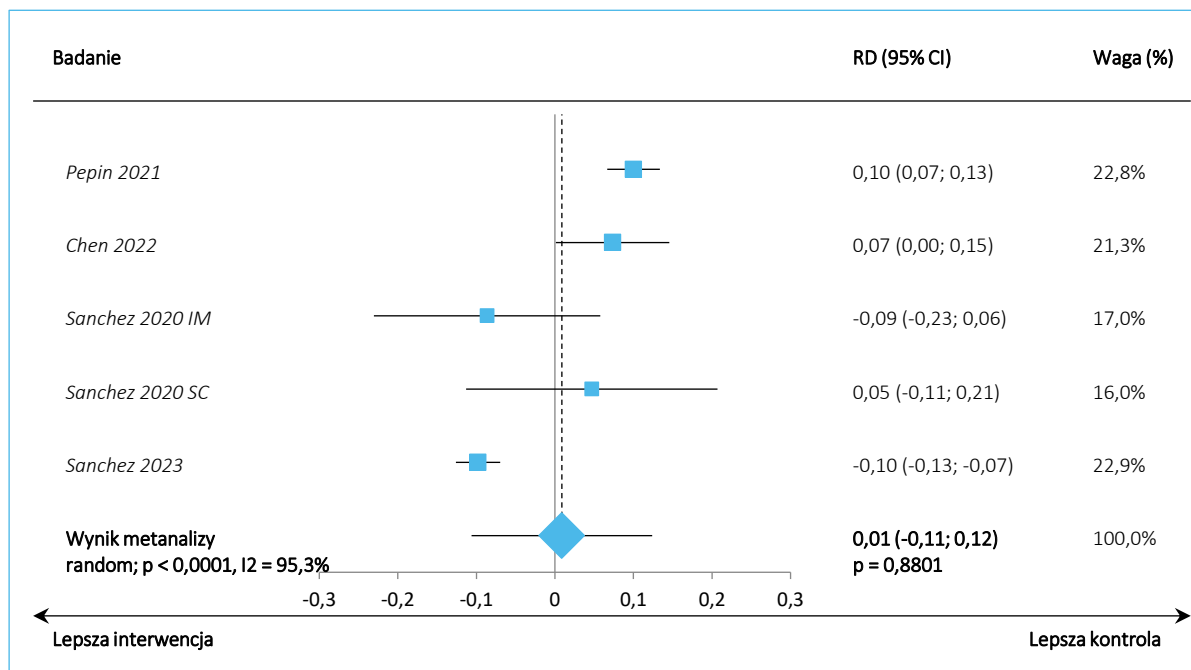
Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), obliczenia różnicy ryzyka, model *random*.



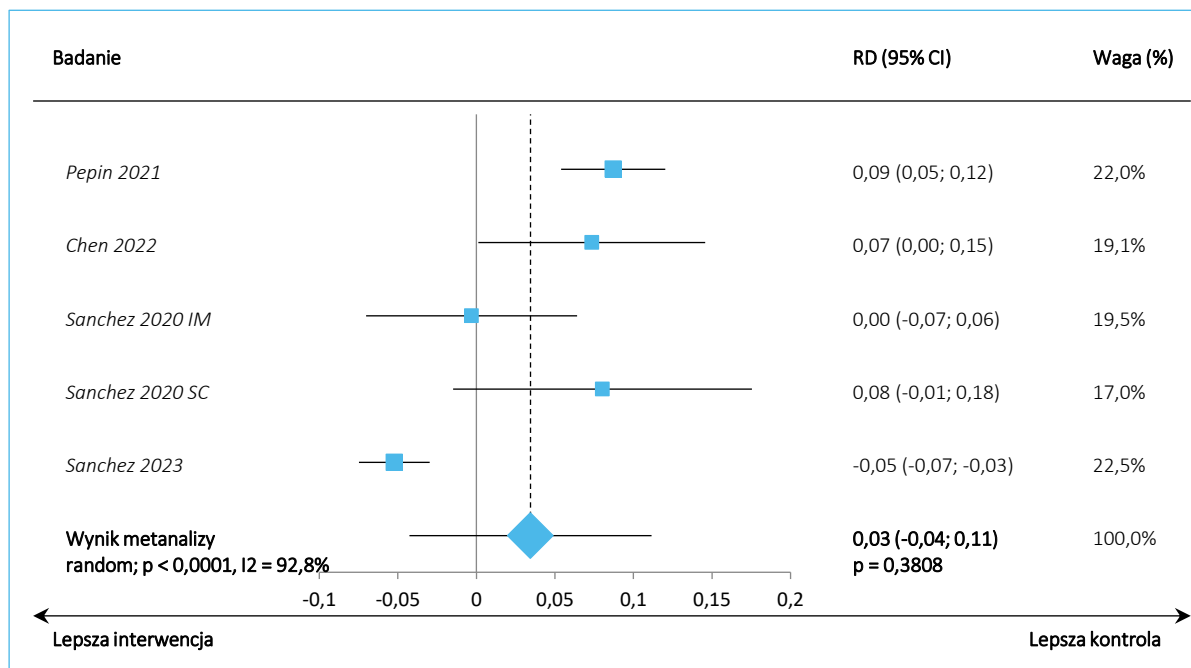
Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia rumienia w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), obliczenia różnicy ryzyka, model *random*.



Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), obliczenia różnicy ryzyka, model *random*.

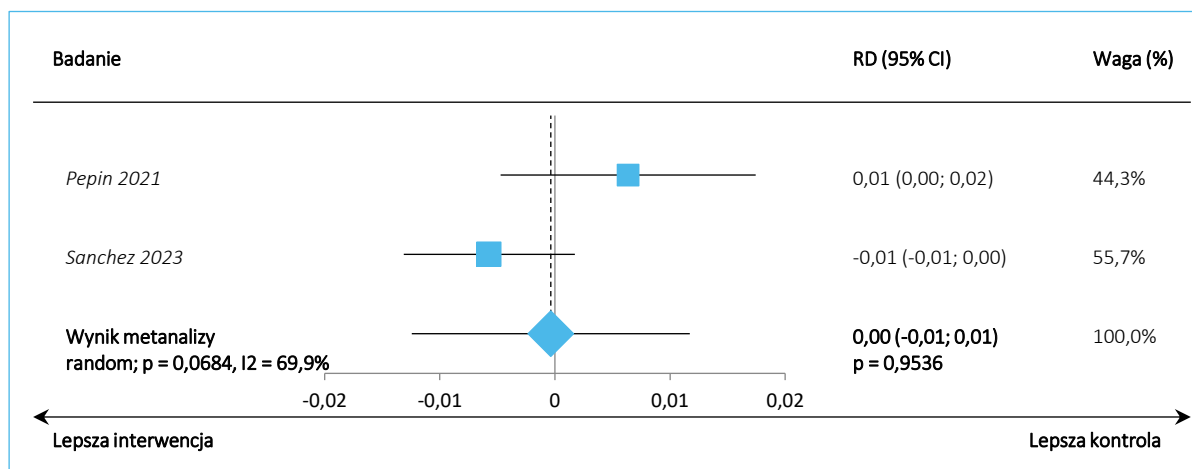


Wykres 41. Metaanaliza ryzyka wystąpienia stwardnienia w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), obliczenia różnicy ryzyka, model *random*.

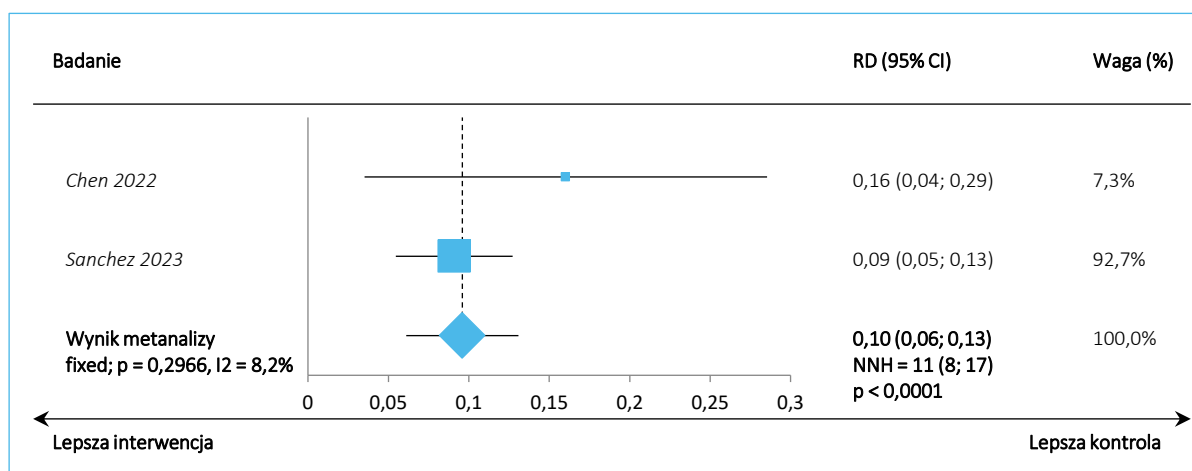




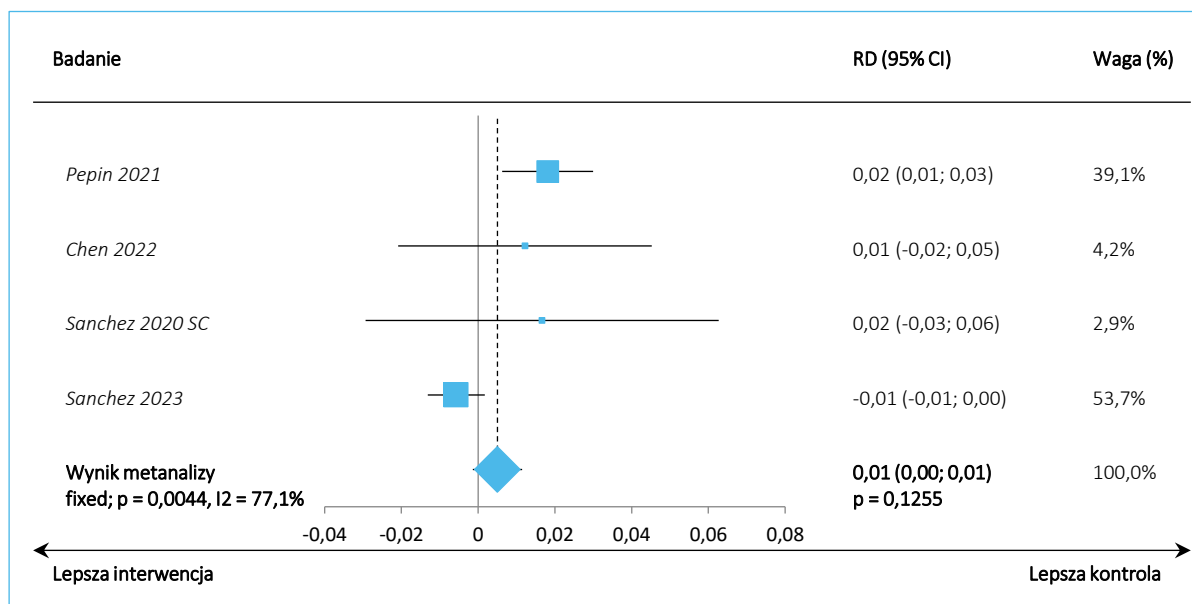
Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zasinienia w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Sanchez 2023), obliczenia różnicy ryzyka, model *random*.



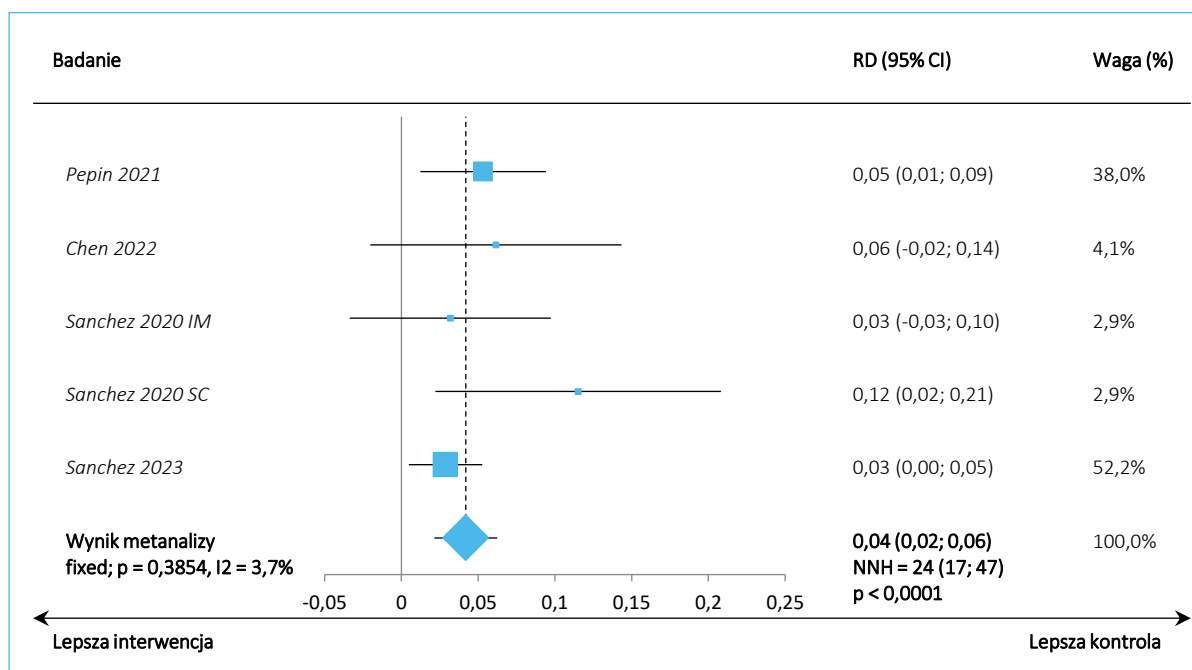
Wykres 43. Metaanaliza ryzyka wystąpienia spodziewanych (*solicited*) reakcji ogólnoustrojowych; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Chen 2022, Sanchez 2023), obliczenia różnicy ryzyka, model *fixed*.



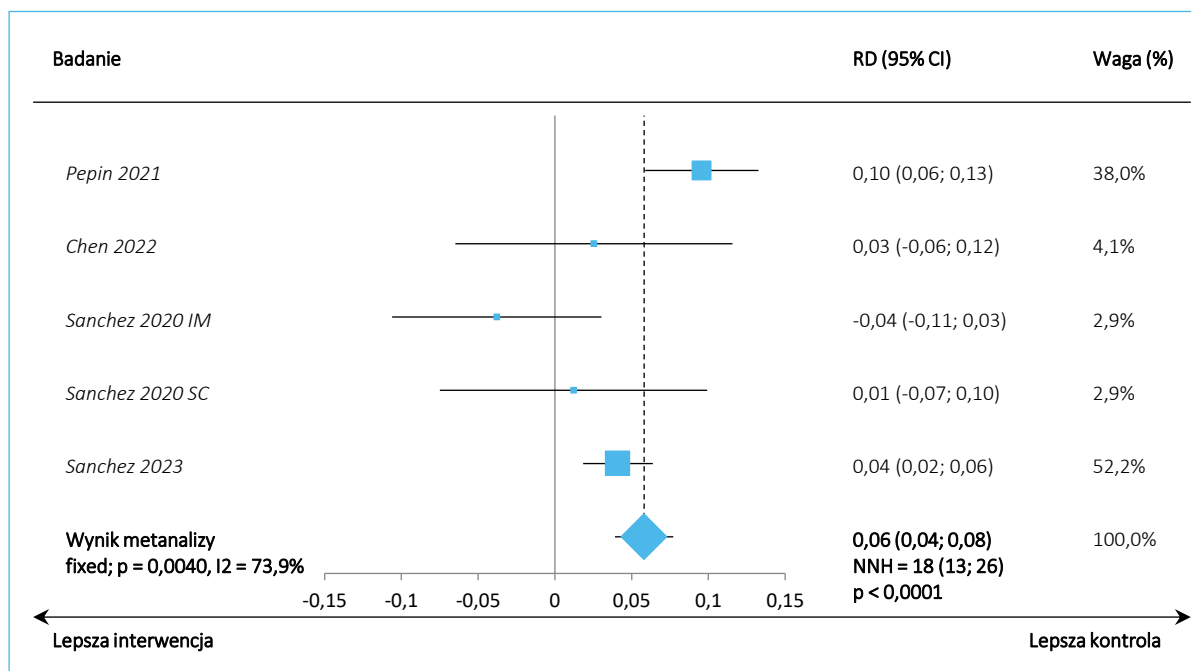
Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), obliczenia różnicy ryzyka, model *random*.



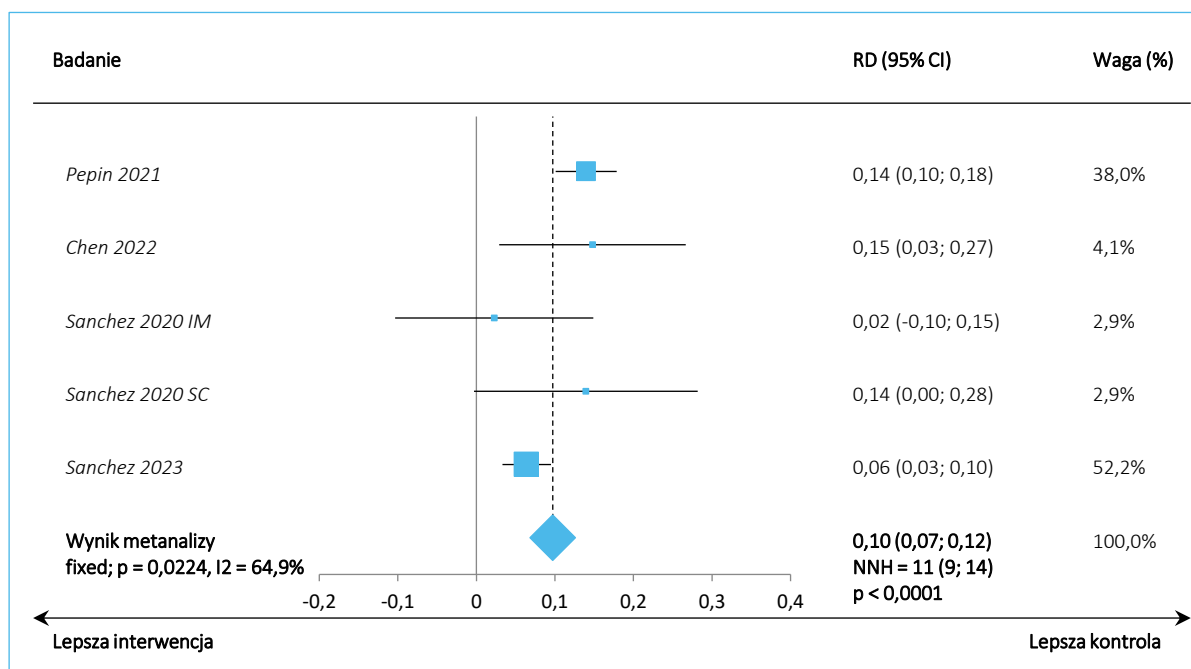
Wykres 45. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), obliczenia różnicy ryzyka, model *fixed*.



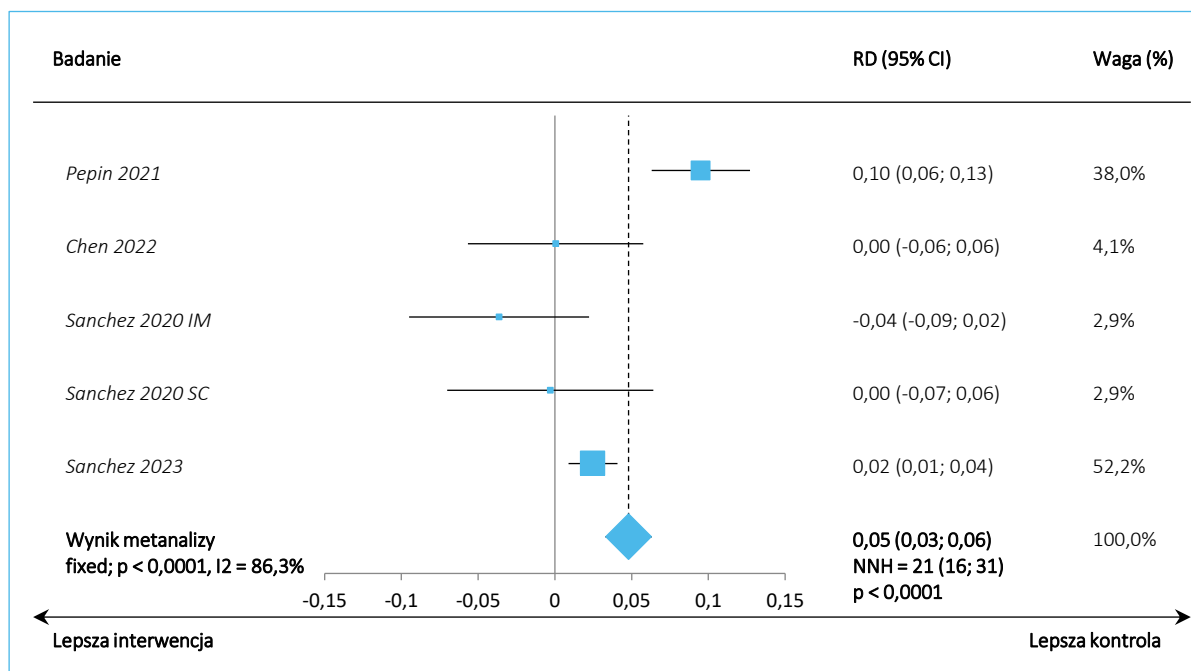
Wykres 46. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), obliczenia różnicy ryzyka, model *fixed*.



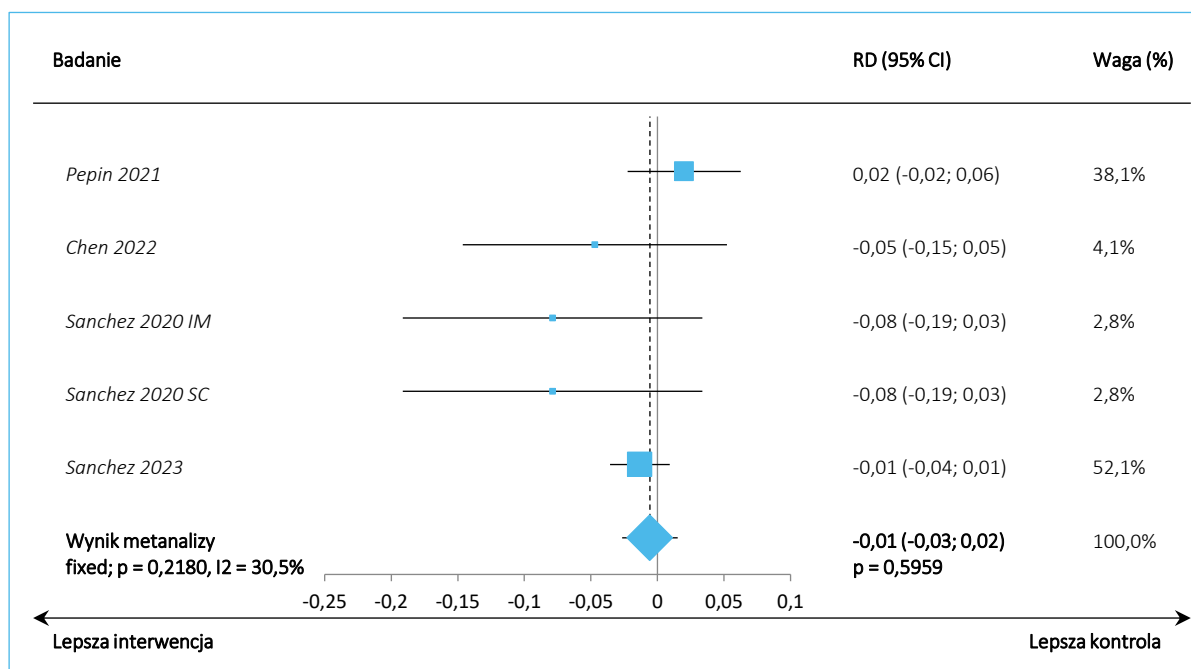
Wykres 47. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu mięśni; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), obliczenia różnicy ryzyka, model *fixed*.



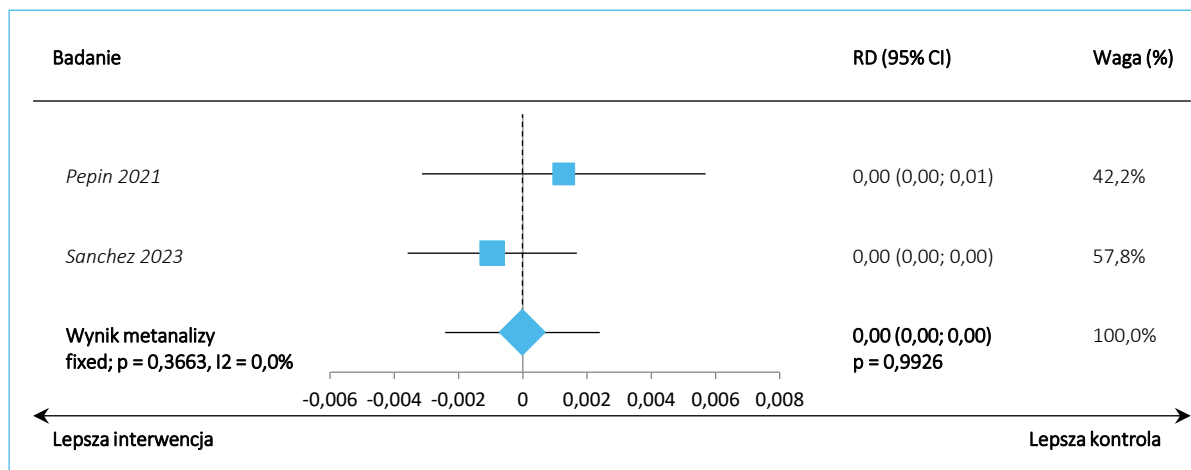
Wykres 48. Metaanaliza ryzyka wystąpienia dreszczy; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), obliczenia różnicy ryzyka, model *fixed*.



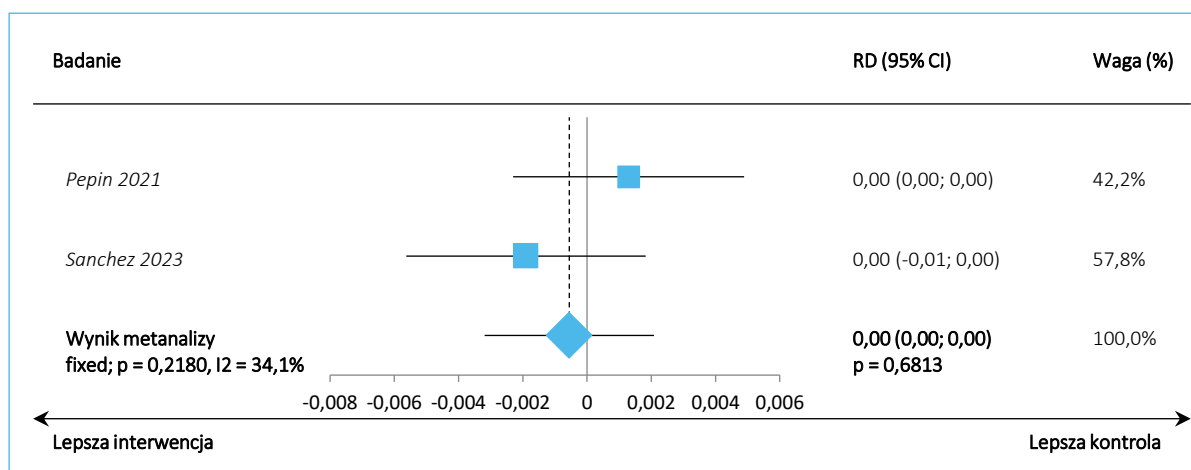
Wykres 49. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niespodziewanych (*unsolicited*) AEs ogółem; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023), obliczenia różnicy ryzyka, model *fixed*.



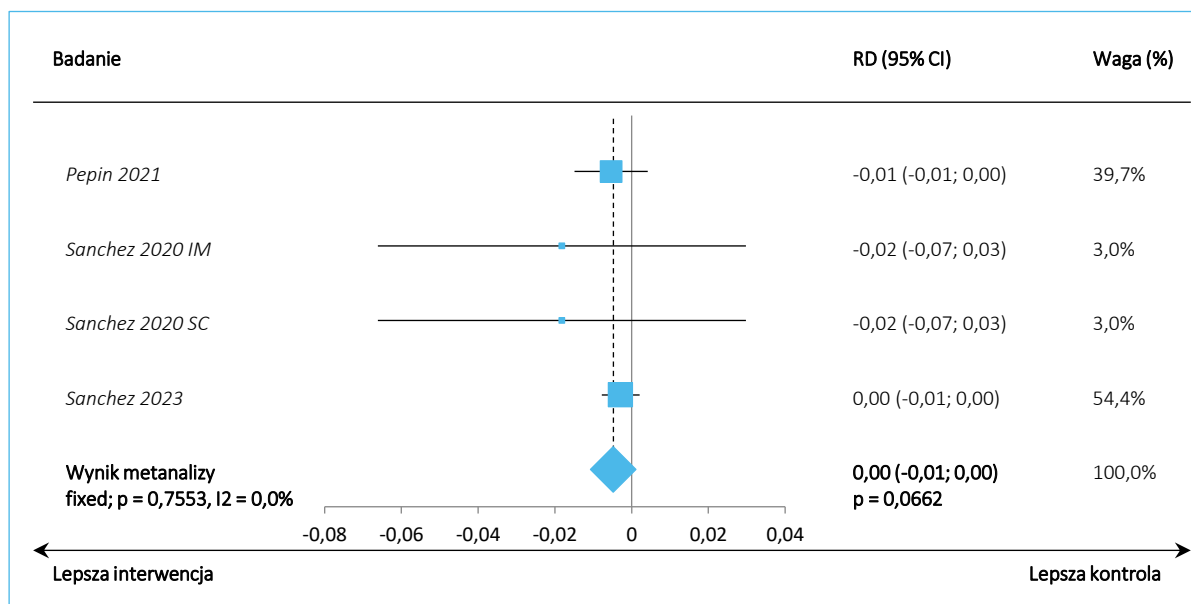
Wykres 50. Metaanaliza ryzyka wystąpienia natychmiastowych niespodziewanych (*unsolicited*) AEs; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (*Pepin 2021, Sanchez 2023*), obliczenia różnicy ryzyka, model *fixed*.



Wykres 51. Metaanaliza ryzyka przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu spowodowanego AEs; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (*Pepin 2021, Sanchez 2023*), obliczenia różnicy ryzyka, model *fixed*.



Wykres 52. Metaanaliza ryzyka wystąpienia SAEs; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD (*Pepin 2021, Sanchez 2020, Sanchez 2023*), obliczenia różnicy ryzyka, model *fixed*.



## 18.2 Dodatkowe wyniki badania DANFLU-1

### 18.2.1 Całkowita liczba zdarzeń danego punktu końcowego

Tabela 71. Wyniki oceny skuteczności szczepienia QIV-HD vs QIV-SD, badanie *DANFLU-1*, całkowita liczba zdarzeń dla danego punktu końcowego.

Punkt końcowy	QIV-HD (n = 6245)	QIV-SD (n = 6232)
Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc	10	33
Hospitalizacja z powodu choroby oddechowej	30	46
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-oddechowej	118	147
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-naczyniowej	90	102
Hospitalizacja z powodu COVID-19	17	16
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	647	742

### 18.2.2 Analiza wrażliwości – model konkurującego ryzyka

Tabela 72. Wyniki oceny skuteczności szczepienia QIV-HD vs QIV-SD, badanie *DANFLU-1*, model konkurującego ryzyka.

Punkt końcowy	QIV-HD (n = 6245)	QIV-SD (n = 6232)	HR (95% CI)
Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc	10 (0,2%)	28 (0,4%)	<b>0,36 (0,17; 0,73)</b>
Hospitalizacja z powodu choroby oddechowej	24 (0,4%)	40 (0,6%)	<b>0,60 (0,36; 0,99)</b>
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-oddechowej	103 (1,6%)	117 (1,9%)	0,88 (0,68; 1,15)
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-naczyniowej	82 (1,3%)	81 (1,3%)	1,02 (0,75; 1,39)
Hospitalizacja z powodu COVID-19	15 (0,2%)	12 (0,2%)	1,25 (0,58; 2,66)
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	513 (8,2%)	550 (8,8%)	0,93 (0,83; 1,05)

### 18.2.3 Analiza wrażliwości – okres obserwacji od momentu randomizacji

Tabela 73. Wyniki oceny skuteczności szczepienia QIV-HD vs QIV-SD, badanie *DANFLU-1*, zdarzenia rozpatrywane w okresie od randomizacji.

Punkt końcowy	QIV-HD (n = 6245)	QIV-SD (n = 6232)	VE% (95% CI)
Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc	10 (0,2%)	30 (0,5%)	<b>66,7 (30,1; 85,5)</b>
Hospitalizacja z powodu choroby oddechowej	25 (0,4%)	42 (0,7%)	<b>40,6 (0,2; 65,3)</b>
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-oddechowej	106 (1,7%)	122 (2,0%)	13,3 (-13,4; 33,8)
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-naczyniowej	84 (1,3%)	84 (1,3%)	0,2 (-36,7; 27,1)

Punkt końcowy	QIV-HD (n = 6245)	QIV-SD (n = 6232)	VE% (95% CI)
Hospitalizacja z powodu COVID-19	15 (0,2%)	12 (0,2%)	-24,7 (-191,9; 45,5)
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	523 (8,4%)	572 (9,2%)	8,8 (-2,9; 19,1)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	23 (0,4%)	42 (0,7%)	<b>45,4 (7,0; 68,6)</b>

#### 18.2.4 Zestawienie częstości zdarzeń analizowanych w badaniu z częstością w populacji ogólnej osób w wieku 65-79 lat.

Tabela 74. Zestawienie częstości zdarzeń odnotowanych w badaniu DANFLU-1 z częstością analogicznych zdarzeń w populacji ogólnej osób w wieku 65-79 lat.

Punkt końcowy	DANFLU-1 (n = 12 477)		Populacja ogólna Duńczyków w wieku 65-79 lat		Stosunek częstości (95% CI)
	n (%)	Częstość/1000 osobo-lat (95% CI)	n (%)	Częstość/1000 osobo-lat (95% CI)	
Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc	38 (0,3%)	5,0 (3,7; 6,9)	6 327 (0,7%)	11,4 (11,2; 11,7)	<b>0,44 (0,31; 0,61)</b>
Hospitalizacja z powodu choroby oddechowej	64 (0,5%)	8,5 (6,7; 10,9)	10 711 (1,2%)	19,4 (19,0; 19,8)	<b>0,44 (0,34; 0,56)</b>
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-oddechowej	220 (1,8%)	29,3 (25,7; 33,5)	23 421 (2,6%)	42,7 (42,2; 43,3)	<b>0,69 (0,60; 0,78)</b>
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-naczyniowej	163 (1,3%)	21,6 (18,5; 25,2)	13 520 (1,5%)	24,5 (24,1; 25,0)	0,88 (0,75; 1,03)
Hospitalizacja z powodu COVID-19	27 (0,2%)	3,6 (2,5; 5,2)	3 465 (0,4%)	6,3 (6,1; 6,5)	<b>0,57 (0,38; 0,83)</b>
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	1 063 (8,5%)	146,3 (137,7; 155,4)	98 201 (11,0%)	186,8 (185,7; 188,0)	<b>0,78 (0,74; 0,83)</b>
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	62 (0,5%)	7,7 (6,0; 9,9)	13 263 (1,5%)	24,0 (23,5; 24,4)	<b>0,32 (0,24; 0,41)</b>



## 18.3 Dodatkowe wyniki badania DiazGranados 2014

### 18.3.1 Laboratoryjnie potwierdzone zarażenie wirusem grypy (badanie PCR lub potwierdzenie w posiewie [*cell culture*])

#### 18.3.1.1 Zarażenie wirusem grypy niezależnie od podobieństwa wirusa do szczepu w szczepionce

Tabela 75. Laboratoryjnie potwierdzone zarażenie wirusem grypy niezależnie od podobieństwa do szczepu w szczepionce, różne warianty oceny, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *DiazGranados 2014*.

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
<b>Populacja FAS (ITT), publikacja <i>DiazGranados 2014</i></b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem	228/15990 (1,4%)	301/15993 (1,9%)	<b>0,76 (0,64; 0,90)</b> p = 0,0014	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 220 (136; 567) p = 0,0014	<b>24,2 (9,7; 36,5)</b>
PD-ILI, zakażenia typem A	190/15990 (1,2%)	250/15993 (1,6%)	<b>0,76 (0,63; 0,92)</b> p = 0,0041	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 267 (159; 836) p = 0,0040	<b>24,0 (7,8; 37,4)</b>
PD-ILI, zakażenia typem A H1N1	8/15990 (0,1%)	9/15993 (0,1%)	0,89 (0,34; 2,30) p = 0,8087	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8086	11,1 (-159,6; 70,2)
PD-ILI, zakażenia typem A H3N2	171/15990 (1,1%)	223/15993 (1,4%)	<b>0,77 (0,63; 0,93)</b> p = 0,0086	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 308 (177; 1203) p = 0,0084	<b>23,3 (6,0; 37,5)</b>
PD-ILI, zakażenia typem B	38/15990 (0,2%)	51/15993 (0,3%)	0,75 (0,49; 1,13) p = 0,1694	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1679	25,5 (-15,7; 52,4)
mCDC-ILI, zakażenia ogółem	96/15990 (0,6%)	121/15993 (0,8%)	0,79 (0,61; 1,04) p = 0,0896	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0888	20,6 (-4,6; 39,9)
mCDC-ILI, zakażenia typem A	86/15990 (0,5%)	104/15993 (0,7%)	0,83 (0,62; 1,10) p = 0,1914	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1907	17,3 (-11,1; 38,6)
mCDC-ILI, zakażenia typem A H1N1	3/15990 (0,0%)	2/15993 (0,0%)	1,50 (0,25; 8,98) p = 0,6568	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6545	-50,0 (-1 696,0; 82,8)
mCDC-ILI, zakażenia typem A H3N2	77/15990 (0,5%)	95/15993 (0,6%)	0,81 (0,60; 1,09) p = 0,1699	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1691	18,9 (-10,7; 40,8)
mCDC-ILI, zakażenia typem B	10/15990 (0,1%)	17/15993 (0,1%)	0,59 (0,27; 1,28) p = 0,1830	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1779	41,2 (-36,0; 75,9)
RI, zakażenia ogółem	316/15990 (2,0%)	387/15993 (2,4%)	<b>0,82 (0,71; 0,95)</b> p = 0,0069	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 226 (131; 819) p = 0,0068	<b>18,3 (5,0; 29,8)</b>

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
RI, zakażenia typem A	262/15990 (1,6%)	313/15993 (2,0%)	<b>0,84 (0,71; 0,99)</b> p = 0,0323	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 314 (164; 3655) p = 0,0320	<b>16,3 (1,0; 29,2)</b>
RI, zakażenia typem A H1N1	14/15990 (0,1%)	10/15993 (0,1%)	1,40 (0,62; 3,15) p = 0,4160	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4138	-40,0 (-252,4; 42,2)
RI, zakażenia typem A H3N2	231/15990 (1,4%)	281/15993 (1,8%)	<b>0,82 (0,69; 0,98)</b> p = 0,0263	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 321 (171; 2682) p = 0,0260	<b>17,8 (1,8; 31,2)</b>
RI, zakażenia typem B	54/15990 (0,3%)	74/15993 (0,5%)	0,73 (0,51; 1,04) p = 0,0779	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0767	27,0 (-5,1; 49,6)
<b>Populacja FAS (ITT), sezon 2011/2012, publikacja DiazGranados 2014</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem	23/7253 (0,3%)	42/7244 (0,6%)	<b>0,55 (0,33; 0,91)</b> p = 0,0198	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 381 (209; 2214) p = 0,0179	<b>45,3 (7,0; 68,6)</b>
PD-ILI, zakażenia typem A	16/7253 (0,2%)	34/7244 (0,5%)	<b>0,47 (0,26; 0,85)</b> p = 0,0126	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 403 (228; 1728) p = 0,0106	<b>53,0 (12,5; 75,8)</b>
PD-ILI, zakażenia typem A H1N1	4/7253 (0,1%)	6/7244 (0,1%)	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5285	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5257	33,4 (-180,8; 86,2)
PD-ILI, zakażenia typem A H3N2	11/7253 (0,2%)	25/7244 (0,4%)	<b>0,44 (0,22; 0,89)</b> p = 0,0229	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 517 (282; 3184) p = 0,0193	<b>56,1 (7,4; 80,5)</b>
PD-ILI, zakażenia typem B	7/7253 (0,1%)	8/7244 (0,1%)	0,87 (0,32; 2,41) p = 0,7944	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7943	12,6 (-175,8; 73,0)
mCDC-ILI, zakażenia ogółem	10/7253 (0,1%)	11/7244 (0,2%)	0,91 (0,39; 2,14) p = 0,8250	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8249	9,2 (-135,5; 65,4)
mCDC-ILI, zakażenia typem A	8/7253 (0,1%)	10/7244 (0,1%)	0,80 (0,32; 2,02) p = 0,6360	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6353	20,1 (-124,8; 72,6)
mCDC-ILI, zakażenia typem A H1N1	1/7253 (0,0%)	1/7244 (0,0%)	1,00 (0,06; 15,96) p = 0,9993	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9993	0,1 (-7 740,0; 98,7)
mCDC-ILI, zakażenia typem A H3N2	6/7253 (0,1%)	8/7244 (0,1%)	0,75 (0,26; 2,16) p = 0,5925	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5912	25,1 (-146,2; 78,6)
mCDC-ILI, zakażenia typem B	2/7253 (0,0%)	1/7244 (0,0%)	2,00 (0,18; 22,02) p = 0,5721	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5643	-99,8 (-11 685,0; 89,6)
RI, zakażenia ogółem	47/7253 (0,7%)	57/7244 (0,8%)	0,82 (0,56; 1,21) p = 0,3227	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3220	17,7 (-23,3; 45,3)
RI, zakażenia typem A	38/7253 (0,5%)	48/7244 (0,7%)	0,79 (0,52; 1,21) p = 0,2780	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2769	20,9 (-23,6; 49,7)
RI, zakażenia typem A H1N1	9/7253 (0,1%)	7/7244 (0,1%)	1,28 (0,48; 3,45) p = 0,6195	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6186	-28,4 (-305,7; 57,4)

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
RI, zakażenia typem A H3N2	27/7253 (0,4%)	38/7244 (0,5%)	0,71 (0,43; 1,16) p = 0,1720	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1699	29,0 (-19,3; 58,3)
RI, zakażenia typem B	9/7253 (0,1%)	9/7244 (0,1%)	1,00 (0,40; 2,51) p = 0,9979	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9979	0,1 (-184,0; 64,9)
<b>Populacja FAS (ITT), sezon 2012/2013, publikacja DiazGranados 2014</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem	205/8737 (2,4%)	259/8749 (3,0%)	<b>0,79 (0,66; 0,95)</b> p = 0,0117	<b>-0,01 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 163 (92; 727) p = 0,0115	<b>20,7 (4,4; 34,3)</b>
PD-ILI, zakażenia typem A	174/8737 (2,0%)	216/8749 (2,5%)	<b>0,81 (0,66; 0,98)</b> p = 0,0329	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 210 (110; 2522) p = 0,0325	<b>19,3 (1,1; 34,3)</b>
PD-ILI, zakażenia typem A H1N1	4/8737 (0,1%)	3/8749 (0,0%)	1,34 (0,30; 5,96) p = 0,7050	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7041	-33,5 (-811,5; 77,4)
PD-ILI, zakażenia typem A H3N2	160/8737 (1,8%)	198/8749 (2,3%)	<b>0,81 (0,66; 0,99)</b> p = 0,0442	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 232 (118; 8260) p = 0,0437	19,1 (-0,2; 34,7)
PD-ILI, zakażenia typem B	31/8737 (0,4%)	43/8749 (0,5%)	0,72 (0,46; 1,14) p = 0,1658	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1638	27,8 (-17,3; 56,0)
mCDC-ILI, zakażenia ogółem	86/8737 (1,0%)	110/8749 (1,3%)	0,78 (0,59; 1,04) p = 0,0873	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0864	21,7 (-4,8; 41,7)
mCDC-ILI, zakażenia typem A	78/8737 (0,9%)	94/8749 (1,1%)	0,83 (0,62; 1,12) p = 0,2243	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2236	16,9 (-13,4; 39,3)
mCDC-ILI, zakażenia typem A H1N1	2/8737 (0,0%)	1/8749 (0,0%)	2,00 (0,18; 22,08) p = 0,5706	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5630	-100,3 (-11 716,0; 89,6)
mCDC-ILI, zakażenia typem A H3N2	71/8737 (0,8%)	87/8749 (1,0%)	0,82 (0,60; 1,12) p = 0,2049	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2040	18,3 (-13,1; 41,1)
mCDC-ILI, zakażenia typem B	8/8737 (0,1%)	16/8749 (0,2%)	0,50 (0,21; 1,17) p = 0,1099	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1028	49,9 (-24,0; 81,5)
RI, zakażenia ogółem	269/8737 (3,1%)	330/8749 (3,8%)	<b>0,82 (0,70; 0,96)</b> p = 0,0119	<b>-0,01 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 145 (82; 650) p = 0,0117	<b>18,4 (3,8; 30,8)</b>
RI, zakażenia typem A	224/8737 (2,6%)	265/8749 (3,0%)	0,85 (0,71; 1,01) p = 0,0625	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0621	15,4 (-1,6; 29,5)
RI, zakażenia typem A H1N1	5/8737 (0,1%)	3/8749 (0,0%)	1,67 (0,40; 6,98) p = 0,4830	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783	-66,9 (-974,7; 67,5)
RI, zakażenia typem A H3N2	204/8737 (2,3%)	243/8749 (2,8%)	0,84 (0,70; 1,01) p = 0,0641	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0637	15,9 (-1,7; 30,6)
RI, zakażenia typem B	45/8737 (0,5%)	65/8749 (0,7%)	0,69 (0,47; 1,01) p = 0,0581	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0566	30,7 (-3,0; 53,7)
<b>Podgrupy wyróżnione względem wieku, publikacja DiazGranados 2015</b>					

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
PD-ILI, zakażenia ogółem, pacjenci 65-74 lat	156/10581 (1,5%)	194/10563 (1,8%)	<b>0,80 (0,65; 0,99)</b> p = 0,0394	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 277 (142; 5463) p = 0,0390	<b>19,7 (0,4; 35,4)</b>
PD-ILI, zakażenia ogółem, pacjenci ≥75 lat	72/5409 (1,3%)	107/5430 (2,0%)	<b>0,68 (0,50; 0,91)</b> p = 0,0095	<b>-0,01 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 157 (90; 626) p = 0,0090	<b>32,4 (8,1; 50,6)</b>
<b>Podgrupy wyróżnione względem obecności czynników ryzyka, publikacja DiazGranados 2015</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem, brak czynników ryzyka	66/5240 (1,3%)	93/5241 (1,8%)	<b>0,71 (0,52; 0,97)</b> p = 0,0319	<b>-0,01 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 195 (102; 2127) p = 0,0310	<b>29,0 (1,6; 49,0)</b>
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecny 1 czynnik ryzyka	82/5365 (1,5%)	103/5349 (1,9%)	0,79 (0,60; 1,06) p = 0,1154	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1146	20,6 (-7,1; 41,3)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne ≥2 czynniki ryzyka	80/5385 (1,5%)	105/5403 (1,9%)	0,76 (0,57; 1,02) p = 0,0680	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0670	23,6 (-3,2; 43,6)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne ≥1 czynniki ryzyka	162/10750 (1,5%)	208/10752 (1,9%)	<b>0,78 (0,64; 0,95)</b> p = 0,0162	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 234 (130; 1251) p = 0,0159	<b>22,1 (3,9; 37,0)</b>
<b>Podgrupy wyróżnione względem obecności czynników statusu „kruchości” (frailty), publikacja DiazGranados 2015</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem, brak czynników kruchości	29/2129 (1,4%)	44/2132 (2,1%)	0,66 (0,41; 1,05) p = 0,0799	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,0774	34,0 (-7,9; 60,2)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecny 1 czynnik kruchości	71/4988 (1,4%)	96/4893 (2,0%)	<b>0,73 (0,54; 0,98)</b> p = 0,0387	<b>-0,01 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 186 (96; 3382) p = 0,0381	<b>27,5 (0,4; 47,4)</b>
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne 2 czynniki kruchości	56/3970 (1,4%)	75/4046 (1,9%)	0,76 (0,54; 1,07) p = 0,1189	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1172	23,9 (-9,0; 47,2)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne ≥3 czynniki kruchości	72/4903 (1,5%)	86/4922 (1,8%)	0,84 (0,62; 1,15) p = 0,2727	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2719	16,0 (-16,3; 39,4)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 18.3.1.2 Zarażenie wirusem grypy zbliżonym do zawartego w szczepionce

Tabela 76. Laboratoryjnie potwierdzone zarażenie wirusem grypy niezależnie od podobieństwa do szczepu w szczepionce, różne warianty oceny, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *DiazGranados 2014*.

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
<b>Populacja FAS (ITT) , publikacja <i>DiazGranados 2014</i></b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem	73/15990 (0,5%)	113/15993 (0,7%)	<b>0,65 (0,48; 0,87)</b> p = 0,0035	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 400 (241; 1200) p = 0,0033	<b>35,4 (12,5; 52,5)</b>
PD-ILI, zakażenia typem A	56/15990 (0,4%)	82/15993 (0,5%)	<b>0,68 (0,49; 0,96)</b> p = 0,0276	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 616 (327; 5305) p = 0,0266	<b>31,7 (2,9; 52,3)</b>
PD-ILI, zakażenia typem A H1N1	7/15990 (0,0%)	8/15993 (0,1%)	0,88 (0,32; 2,41) p = 0,7966	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7965	12,5 (-176,2; 73,0)
PD-ILI, zakażenia typem A H3N2	49/15990 (0,3%)	74/15993 (0,5%)	<b>0,66 (0,46; 0,95)</b> p = 0,0250	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 640 (343; 4853) p = 0,0240	<b>33,8 (3,7; 54,8)</b>
PD-ILI, zakażenia typem B	17/15990 (0,1%)	31/15993 (0,2%)	<b>0,55 (0,30; 0,99)</b> p = 0,0464	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 1 143 (581; 37373) p = 0,0432	<b>45,2 (-2,2; 71,5)</b>
mCDC-ILI, zakażenia ogółem	26/15990 (0,2%)	51/15993 (0,3%)	<b>0,51 (0,32; 0,82)</b> p = 0,0051	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 640 (380; 2046) p = 0,0043	<b>49,0 (16,7; 69,5)</b>
mCDC-ILI, zakażenia typem A	21/15990 (0,1%)	36/15993 (0,2%)	<b>0,58 (0,34; 1,00)</b> p = 0,0495	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 1 067 (538; 75532) p = 0,0468	<b>41,7 (-2,7; 67,6)</b>
mCDC-ILI, zakażenia typem A H1N1	2/15990 (0,0%)	2/15993 (0,0%)	1,00 (0,14; 7,10) p = 0,9999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9999	0,0 (-1 280,0; 92,8)
mCDC-ILI, zakażenia typem A H3N2	19/15990 (0,1%)	34/15993 (0,2%)	<b>0,56 (0,32; 0,98)</b> p = 0,0421	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 1 067 (547; 21627) p = 0,0392	<b>44,1 (-0,8; 69,9)</b>
mCDC-ILI, zakażenia typem B	5/15990 (0,0%)	15/15993 (0,1%)	<b>0,33 (0,12; 0,92)</b> p = 0,0334	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 1 600 (853; 12931) p = 0,0253	<b>66,7 (3,5; 90,5)</b>
RI, zakażenia ogółem	106/15990 (0,7%)	146/15993 (0,9%)	<b>0,73 (0,57; 0,93)</b> p = 0,0118	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 401 (226; 1779) p = 0,0115	<b>27,4 (6,1; 44,0)</b>

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
RI, zakażenia typem A	82/15990 (0,5%)	101/15993 (0,6%)	0,81 (0,61; 1,09) p = 0,1601	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1593	18,8 (-9,8; 40,1)
RI, zakażenia typem A H1N1	12/15990 (0,1%)	9/15993 (0,1%)	1,33 (0,56; 3,16) p = 0,5137	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5123	-33,4 (-258,4; 48,4)
RI, zakażenia typem A H3N2	70/15990 (0,4%)	92/15993 (0,6%)	0,76 (0,56; 1,04) p = 0,0843	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0833	23,9 (-5,0; 45,0)
RI, zakażenia typem B	24/15990 (0,2%)	45/15993 (0,3%)	<b>0,53 (0,33; 0,88)</b> p = 0,0128	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 762 (430; 3380) p = 0,0114	<b>46,7 (10,6; 68,9)</b>
<b>Podgrupy wyróżnione względem wieku, publikacja DiazGranados 2015</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem, pacjenci 65-74 lat	47/10581 (0,4%)	72/10563 (0,7%)	<b>0,65 (0,45; 0,94)</b> p = 0,0220	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 422 (228; 2798) p = 0,0210	<b>34,8 (4,6; 55,9)</b>
PD-ILI, zakażenia ogółem, pacjenci ≥75 lat	26/5409 (0,5%)	41/5430 (0,8%)	0,64 (0,39; 1,04) p = 0,0708	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0682	36,3 (-6,6; 62,6)
<b>Podgrupy wyróżnione względem obecności czynników ryzyka, publikacja DiazGranados 2015</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem, brak czynników ryzyka	22/5240 (0,4%)	35/5241 (0,7%)	0,63 (0,37; 1,07) p = 0,0872	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0843	37,1 (-10,2; 64,9)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecny 1 czynnik ryzyka	21/5365 (0,4%)	42/5349 (0,8%)	<b>0,50 (0,30; 0,84)</b> p = 0,0090	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 254 (147; 960) p = 0,0077	<b>50,1 (13,9; 72,0)</b>
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne ≥2 czynniki ryzyka	30/5385 (0,6%)	36/5403 (0,7%)	0,84 (0,52; 1,36) p = 0,4677	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4670	16,4 (-39,6; 50,3)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne ≥1 czynniki ryzyka	51/10750 (0,5%)	78/10752 (0,7%)	<b>0,65 (0,46; 0,93)</b> p = 0,0180	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 399 (219; 2242) p = 0,0171	<b>34,6 (5,7; 55,0)</b>
<b>Podgrupy wyróżnione względem obecności czynników statusu „kruchości” (frailty), publikacja DiazGranados 2015</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem, brak czynników kruchości	9/2129 (0,4%)	22/2132 (1,0%)	<b>0,41 (0,19; 0,89)</b> p = 0,0237	<b>-0,01 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 165 (90; 1008) p = 0,0192	<b>59,0 (7,4; 83,4)</b>
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecny 1 czynnik kruchości	18/4988 (0,4%)	35/4893 (0,7%)	<b>0,50 (0,29; 0,89)</b> p = 0,0180	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 283 (156; 1526) p = 0,0162	<b>49,6 (8,5; 73,1)</b>
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne 2 czynniki kruchości	22/3970 (0,6%)	25/4046 (0,6%)	0,90 (0,51; 1,59) p = 0,7088	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7085	10,3 (-65,7; 51,8)

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne $\geq 3$ czynniki kruchości	24/4903 (0,5%)	31/4922 (0,6%)	0,78 (0,46; 1,32) p = 0,3526	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3511	22,3 (-36,8; 56,4)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 18.3.2 Zarażenie wirusem grypy potwierdzone jedynie posiewem (*cell culture*)

### 18.3.2.1 Zarażenie wirusem grypy niezależnie od typu wirusa

Tabela 77. Laboratoryjnie potwierdzone zarażenie wirusem grypy niezależnie od podobieństwa do szczepu w szczepionce, różne warianty oceny, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *DiazGranados 2014*.

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
<b>Populacja FAS (ITT) , publikacja <i>DiazGranados 2014</i></b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem	206/15990 (1,3%)	268/15993 (1,7%)	<b>0,77 (0,64; 0,92)</b> p = 0,0043	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 259 (154; 816) p = 0,0041	<b>23,1 (7,5; 36,2)</b>
PD-ILI, zakażenia typem A	170/15990 (1,1%)	222/15993 (1,4%)	<b>0,77 (0,63; 0,93)</b> p = 0,0085	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 308 (177; 1194) p = 0,0083	<b>23,4 (6,0; 37,6)</b>
PD-ILI, zakażenia typem A H1N1	7/15990 (0,0%)	9/15993 (0,1%)	0,78 (0,29; 2,09) p = 0,6182	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6172	22,2 (-134,7; 75,4)
PD-ILI, zakażenia typem A H3N2	156/15990 (1,0%)	199/15993 (1,2%)	<b>0,78 (0,64; 0,97)</b> p = 0,0222	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 373 (201; 2560) p = 0,0218	<b>21,6 (2,8; 36,8)</b>
PD-ILI, zakażenia typem B	36/15990 (0,2%)	46/15993 (0,3%)	0,78 (0,51; 1,21) p = 0,2704	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2692	21,7 (-23,8; 50,8)
mCDC-ILI, zakażenia ogółem	84/15990 (0,5%)	110/15993 (0,7%)	0,76 (0,58; 1,01) p = 0,0621	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0613	23,6 (-2,4; 43,2)
mCDC-ILI, zakażenia typem A	75/15990 (0,5%)	94/15993 (0,6%)	0,80 (0,59; 1,08) p = 0,1440	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1431	20,2 (-9,3; 41,9)
mCDC-ILI, zakażenia typem A H1N1	2/15990 (0,0%)	2/15993 (0,0%)	1,00 (0,14; 7,10) p = 0,9999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9999	0,0 (-1 280,0; 92,8)
mCDC-ILI, zakażenia typem A H3N2	69/15990 (0,4%)	85/15993 (0,5%)	0,81 (0,59; 1,11) p = 0,1974	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1966	18,8 (-12,9; 41,8)
mCDC-ILI, zakażenia typem B	9/15990 (0,1%)	16/15993 (0,1%)	0,56 (0,25; 1,27) p = 0,1673	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1615	43,7 (-35,2; 78,1)
RI, zakażenia ogółem	277/15990 (1,7%)	339/15993 (2,1%)	<b>0,82 (0,70; 0,96)</b> p = 0,0119	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 259 (146;	<b>18,3 (3,9; 30,5)</b>

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
				<b>1162)</b> <b>p = 0,0117</b>	
RI, zakażenia typem A	227/15990 (1,4%)	272/15993 (1,7%)	<b>0,83 (0,70; 0,99)</b> <b>p = 0,0428</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> <b>NNT = 356 (181; 10542)</b> <b>p = 0,0425</b>	<b>16,5 (0,1; 30,3)</b>
RI, zakażenia typem A H1N1	13/15990 (0,1%)	10/15993 (0,1%)	1,30 (0,57; 2,96) p = 0,5324	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5312	-30,0 (-231,3; 47,3)
RI, zakażenia typem A H3N2	205/15990 (1,3%)	246/15993 (1,5%)	0,83 (0,69; 1,00) p = 0,0524	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0521	16,6 (-0,7; 31,1)
RI, zakażenia typem B	50/15990 (0,3%)	67/15993 (0,4%)	0,75 (0,52; 1,08) p = 0,1169	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1156	25,4 (-9,3; 49,3)
<b>Podgrupy wyróżnione względem wieku, publikacja DiazGranados 2015</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem, pacjenci 65-74 lat	143/10581 (1,4%)	174/10563 (1,7%)	0,82 (0,66; 1,02) p = 0,0773	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0768	18,0 (-3,0; 34,7)
PD-ILI, zakażenia ogółem, pacjenci ≥75 lat	63/5409 (1,2%)	94/5430 (1,7%)	<b>0,67 (0,49; 0,92)</b> <b>p = 0,0142</b>	<b>-0,01 (-0,01; 0,00)</b> <b>NNT = 177 (99; 856)</b> <b>p = 0,0135</b>	<b>32,7 (6,4; 51,9)</b>
<b>Podgrupy wyróżnione względem obecności czynników ryzyka, publikacja DiazGranados 2015</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem, brak czynników ryzyka	60/5240 (1,2%)	84/5241 (1,6%)	<b>0,71 (0,51; 0,99)</b> <b>p = 0,0452</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> <b>NNT = 219 (111; 8270)</b> <b>p = 0,0441</b>	28,6 (-0,7; 49,6)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecny 1 czynnik ryzyka	74/5365 (1,4%)	93/5349 (1,7%)	0,79 (0,59; 1,07) p = 0,1342	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1333	20,7 (-8,8; 42,3)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne ≥2 czynniki ryzyka	72/5385 (1,3%)	91/5403 (1,7%)	0,79 (0,58; 1,08) p = 0,1403	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1393	20,6 (-9,3; 42,5)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne ≥1 czynniki ryzyka	146/10750 (1,4%)	184/10752 (1,7%)	<b>0,79 (0,64; 0,98)</b> <b>p = 0,0356</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> <b>NNT = 284 (147; 4068)</b> <b>p = 0,0352</b>	<b>20,6 (0,8; 36,6)</b>
<b>Podgrupy wyróżnione względem obecności czynników statusu „kruchości” (frailty), publikacja DiazGranados 2015</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem, brak czynników kruchości	26/2129 (1,2%)	41/2132 (1,9%)	0,64 (0,39; 1,03) p = 0,0680	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,0654	36,5 (-6,3; 62,7)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecny 1 czynnik kruchości	65/4988 (1,3%)	84/4893 (1,7%)	0,76 (0,55; 1,05) p = 0,0927	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0920	24,1 (-6,2; 45,9)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne 2 czynniki kruchości	49/3970 (1,2%)	64/4046 (1,6%)	0,78 (0,54; 1,13) p = 0,1881	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1864	22,0 (-15,0; 47,3)



Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne $\geq 3$ czynniki kruchości	66/4903 (1,4%)	79/4922 (1,6%)	0,84 (0,61; 1,16) p = 0,2879	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2871	16,1 (-17,8; 40,4)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 18.3.2.2 Zażenie wirusem grypy zbliżonym do zawartego w szczepionce

Tabela 78. Laboratoryjnie potwierdzone zażenie wirusem grypy niezależnie od podobieństwa do szczepu w szczepionce, różne warianty oceny, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *DiazGranados 2014*.

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
<b>Populacja FAS (ITT) , publikacja <i>DiazGranados 2014</i></b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem	63/15990 (0,4%)	92/15993 (0,6%)	<b>0,68 (0,50; 0,94)</b> p = 0,0204	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 552 (300; 3443) p = 0,0196	<b>31,5 (4,6; 51,1)</b>
PD-ILI, zakażenia typem A	46/15990 (0,3%)	63/15993 (0,4%)	0,73 (0,50; 1,07) p = 0,1045	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1031	27,0 (-8,5; 51,2)
PD-ILI, zakażenia typem A H1N1	3/15990 (0,0%)	3/15993 (0,0%)	1,00 (0,20; 4,95) p = 0,9998	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9998	0,0 (-646,8; 86,6)
PD-ILI, zakażenia typem A H3N2	43/15990 (0,3%)	60/15993 (0,4%)	0,72 (0,48; 1,06) p = 0,0951	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0936	28,3 (-7,8; 52,7)
PD-ILI, zakażenia typem B	17/15990 (0,1%)	29/15993 (0,2%)	0,59 (0,32; 1,07) p = 0,0803	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0767	41,4 (-10,3; 69,8)
mCDC-ILI, zakażenia ogółem	22/15990 (0,1%)	45/15993 (0,3%)	<b>0,49 (0,29; 0,81)</b> p = 0,0059	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 696 (410; 2295) p = 0,0049	<b>51,1 (16,8; 72,0)</b>
mCDC-ILI, zakażenia typem A	17/15990 (0,1%)	31/15993 (0,2%)	<b>0,55 (0,30; 0,99)</b> p = 0,0464	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 1143 (581; 37373) p = 0,0432	45,2 (-2,2; 71,5)
mCDC-ILI, zakażenia typem A H1N1	0/15990 (0,0%)	1/15993 (0,0%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795	100,0 (-3 801,0; 100,0)
mCDC-ILI, zakażenia typem A H3N2	17/15990 (0,1%)	30/15993 (0,2%)	0,57 (0,31; 1,03) p = 0,0613	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0578	43,3 (-6,1; 70,7)
mCDC-ILI, zakażenia typem B	5/15990 (0,0%)	14/15993 (0,1%)	<b>0,36 (0,13; 0,99)</b> p = 0,0481	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 1778 (912; 34884) p = 0,0389	64,3 (-5,0; 89,9)
RI, zakażenia ogółem	85/15990 (0,5%)	118/15993 (0,7%)	<b>0,72 (0,55; 0,95)</b> p = 0,0208	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 485 (263; 3107) p = 0,0202	<b>28,0 (4,0; 46,1)</b>

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
RI, zakażenia typem A	61/15990 (0,4%)	75/15993 (0,5%)	0,81 (0,58; 1,14) p = 0,2302	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2294	18,6 (-15,6; 43,0)
RI, zakażenia typem A H1N1	5/15990 (0,0%)	3/15993 (0,0%)	1,67 (0,40; 6,97) p = 0,4840	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4793	-66,7 (-973,5; 67,6)
RI, zakażenia typem A H3N2	56/15990 (0,4%)	72/15993 (0,5%)	0,78 (0,55; 1,10) p = 0,1579	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1568	22,2 (-11,9; 46,1)
RI, zakażenia typem B	24/15990 (0,2%)	43/15993 (0,3%)	<b>0,56 (0,34; 0,92)</b> <b>p = 0,0220</b>	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> <b>NNT = 842 (457; 5386)</b> <b>p = 0,0202</b>	<b>44,2 (5,9; 67,6)</b>
<b>Podgrupy wyróżnione względem wieku, publikacja DiazGranados 2015</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem, pacjenci 65-74 lat	40/10581 (0,4%)	58/10563 (0,6%)	0,69 (0,46; 1,03) p = 0,0687	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0671	31,2 (-4,8; 55,2)
PD-ILI, zakażenia ogółem, pacjenci ≥75 lat	23/5409 (0,4%)	34/5430 (0,6%)	0,68 (0,40; 1,15) p = 0,1507	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1479	32,1 (-18,7; 61,8)
<b>Podgrupy wyróżnione względem obecności czynników ryzyka, publikacja DiazGranados 2015</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem, brak czynników ryzyka	20/5240 (0,4%)	30/5241 (0,6%)	0,67 (0,38; 1,17) p = 0,1594	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1565	33,3 (-21,4; 64,1)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecny 1 czynnik ryzyka	17/5365 (0,3%)	34/5349 (0,6%)	<b>0,50 (0,28; 0,89)</b> <b>p = 0,0188</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> <b>NNT = 314 (173; 1723)</b> <b>p = 0,0166</b>	50,1 (8,3; 73,9)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne ≥2 czynniki ryzyka	26/5385 (0,5%)	28/5403 (0,5%)	0,93 (0,55; 1,59) p = 0,7945	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7944	6,8 (-64,8; 47,5)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne ≥1 czynniki ryzyka	43/10750 (0,4%)	62/10752 (0,6%)	0,69 (0,47; 1,02) p = 0,0647	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0632	30,6 (-4,0; 54,1)
<b>Podgrupy wyróżnione względem obecności czynników statusu „kruchości” (frailty) , publikacja DiazGranados 2015</b>					
PD-ILI, zakażenia ogółem, brak czynników kruchości	8/2129 (0,4%)	20/2132 (0,9%)	<b>0,40 (0,18; 0,91)</b> <b>p = 0,0283</b>	<b>-0,01 (-0,01; 0,00)</b> <b>NNT = 178 (96; 1290)</b> <b>p = 0,0230</b>	<b>59,9 (5,1; 84,7)</b>
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecny 1 czynnik kruchości	18/4988 (0,4%)	26/4893 (0,5%)	0,68 (0,37; 1,24) p = 0,2060	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2039	32,1 (-28,7; 64,9)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne 2 czynniki kruchości	18/3970 (0,5%)	20/4046 (0,5%)	0,92 (0,49; 1,73) p = 0,7898	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7897	8,3 (-82,6; 54,3)
PD-ILI, zakażenia ogółem, obecne ≥3 czynniki kruchości	19/4903 (0,4%)	26/4922 (0,5%)	0,73 (0,41; 1,32) p = 0,3036	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3015	26,6 (-37,8; 61,6)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 18.3.3 Zapalenie płuc w ciągu 30 dni od stwierdzenia choroby grypopodobnej, populacja FAS

Tabela 79. Zapalenie płuc w ciągu 30 dni od stwierdzenia ILI, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *DiazGranados 2014* (publikacja *DiazGranados 2014*).

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
PD-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	3/15990 (0,0%)	7/15993 (0,0%)	0,43 (0,11; 1,66) p = 0,2195	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2059	57,1 (-65,7; 88,9)
PD-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	0/15990 (0,0%)	3/15993 (0,0%)	0,14 (0,01; 2,77) p = 0,1981	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1336	85,7 (-176,6; 99,3)
PD-ILI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	3/15990 (0,0%)	5/15993 (0,0%)	0,60 (0,14; 2,51) p = 0,4844	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4796	40,0 (-151,1; 85,7)
PD-ILI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	0/15990 (0,0%)	3/15993 (0,0%)	0,14 (0,01; 2,77) p = 0,1981	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1336	85,7 (-176,6; 99,3)
PD-ILI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	99/15990 (0,6%)	150/15993 (0,9%)	<b>0,66 (0,51; 0,85)</b> p = 0,0013	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 314 (196; 793) p = 0,0012	<b>34,0 (15,0; 48,7)</b>
mCDC-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	3/15990 (0,0%)	4/15993 (0,0%)	0,75 (0,17; 3,35) p = 0,7066	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7056	25,0 (-235,1; 83,2)
mCDC-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	0/15990 (0,0%)	3/15993 (0,0%)	0,14 (0,01; 2,77) p = 0,1981	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1336	85,7 (-176,6; 99,3)
mCDC-ILI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	3/15990 (0,0%)	4/15993 (0,0%)	0,75 (0,17; 3,35) p = 0,7066	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7056	25,0 (-235,1; 83,2)
mCDC-ILI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	0/15990 (0,0%)	3/15993 (0,0%)	0,14 (0,01; 2,77) p = 0,1981	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1336	85,7 (-176,6; 99,3)
mCDC-ILI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	46/15990 (0,3%)	64/15993 (0,4%)	0,72 (0,49; 1,05) p = 0,0872	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0857	28,1 (-4,9; 50,8)
RI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	4/15990 (0,0%)	9/15993 (0,1%)	0,44 (0,14; 1,44) p = 0,1772	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1655	55,5 (-44,3; 86,3)

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
RI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	0/15990 (0,0%)	4/15993 (0,0%)	0,11 (0,01; 2,06) p = 0,1405	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0736	88,9 (-106,4; 99,4)
RI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	4/15990 (0,0%)	7/15993 (0,0%)	0,57 (0,17; 1,95) p = 0,3720	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3658	42,8 (-95,2; 83,3)
RI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	0/15990 (0,0%)	4/15993 (0,0%)	0,11 (0,01; 2,06) p = 0,1405	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0736	88,9 (-106,4; 99,4)
RI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	164/15990 (1,0%)	223/15993 (1,4%)	<b>0,74 (0,60; 0,90)</b> p = <b>0,0027</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 272 (165; 775) p = <b>0,0026</b>	<b>26,4 (10,1; 39,8)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 18.3.4 Nowe objawy sercowo-oddechowe lub zaostrzenie istniejących w ciągu 30 dni od stwierdzenia choroby grypopodobnej, populacja FAS

Tabela 80. Nowe objawy sercowo-oddechowe lub zaostrzenie istniejących w ciągu 30 dni od stwierdzenia ILI, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *DiazGranados 2014* (publikacja *DiazGranados 2014*).

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
PD-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	46/15990 (0,3%)	65/15993 (0,4%)	0,71 (0,49; 1,03) p = 0,0724	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0710	29,2 (-3,2; 51,4)
PD-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	21/15990 (0,1%)	24/15993 (0,2%)	0,88 (0,49; 1,57) p = 0,6552	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6549	12,5 (-57,1; 51,3)
PD-ILI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	41/15990 (0,3%)	55/15993 (0,3%)	0,75 (0,50; 1,12) p = 0,1542	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1527	25,4 (-11,7; 50,2)
PD-ILI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	16/15990 (0,1%)	18/15993 (0,1%)	0,89 (0,45; 1,74) p = 0,7320	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7319	11,1 (-74,3; 54,6)
PD-ILI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	731/15990 (4,6%)	789/15993 (4,9%)	0,93 (0,84; 1,02) p = 0,1285	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1283	7,3 (-2,2; 16,0)
mCDC-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	25/15990 (0,2%)	31/15993 (0,2%)	0,81 (0,48; 1,37) p = 0,4236	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4227	19,3 (-36,5; 52,4)

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
mCDC-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	9/15990 (0,1%)	14/15993 (0,1%)	0,64 (0,28; 1,49) p = 0,3011	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2972	35,7 (-48,5; 72,2)
mCDC-ILI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	22/15990 (0,1%)	28/15993 (0,2%)	0,79 (0,45; 1,37) p = 0,3973	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3961	21,4 (-37,3; 55,0)
mCDC-ILI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	7/15990 (0,0%)	12/15993 (0,1%)	0,58 (0,23; 1,48) p = 0,2571	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2514	41,7 (-48,2; 77,0)
mCDC-ILI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	165/15990 (1,0%)	216/15993 (1,4%)	<b>0,76 (0,62; 0,93)</b> p = 0,0088	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 314 (180; 1236) p = 0,0086	<b>23,6 (6,5; 37,5)</b>
RI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	52/15990 (0,3%)	74/15993 (0,5%)	0,70 (0,49; 1,00) p = 0,0509	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> p = 0,0497	29,7 (-0,1; 50,7)
RI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	25/15990 (0,2%)	27/15993 (0,2%)	0,93 (0,54; 1,59) p = 0,7819	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7819	7,4 (-59,5; 46,2)
RI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	46/15990 (0,3%)	64/15993 (0,4%)	0,72 (0,49; 1,05) p = 0,0872	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0857	28,1 (-4,9; 50,8)
RI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	19/15990 (0,1%)	21/15993 (0,1%)	0,90 (0,49; 1,68) p = 0,7522	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7521	9,5 (-68,3; 51,3)
RI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	1250/15990 (7,8%)	1245/15993 (7,8%)	1,00 (0,93; 1,08) p = 0,9131	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9131	-0,4 (-8,3; 6,9)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 18.3.5 Hospitalizacja w ciągu 30 dni od stwierdzenia choroby grypopodobnej, populacja FAS

Tabela 81. Hospitalizacja w ciągu 30 dni od stwierdzenia ILI, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *DiazGranados 2014* (publikacja *DiazGranados 2014*).

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
PD-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	6/15990 (0,0%)	10/15993 (0,1%)	0,60 (0,22; 1,65) p = 0,3226	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3174	40,0 (-65,1; 78,2)

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
PD-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	1/15990 (0,0%)	3/15993 (0,0%)	0,33 (0,03; 3,20) p = 0,3414	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3173	66,7 (-220,5; 96,5)
PD-ILI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	5/15990 (0,0%)	9/15993 (0,1%)	0,56 (0,19; 1,66) p = 0,2920	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2851	44,4 (-65,8; 81,4)
PD-ILI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	0/15990 (0,0%)	3/15993 (0,0%)	0,14 (0,01; 2,77) p = 0,1981	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1336	85,7 (-176,6; 99,3)
PD-ILI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	96/15990 (0,6%)	137/15993 (0,9%)	<b>0,70 (0,54; 0,91)</b> p = <b>0,0074</b>	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> <b>NNT = 391 (226; 1432)</b> p = <b>0,0070</b>	<b>29,9 (9,1; 46,0)</b>
mCDC-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	4/15990 (0,0%)	6/15993 (0,0%)	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5300	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5272	33,3 (-136,2; 81,2)
mCDC-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	1/15990 (0,0%)	2/15993 (0,0%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5638	50,0 (-451,5; 95,5)
mCDC-ILI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	3/15990 (0,0%)	6/15993 (0,0%)	0,50 (0,13; 2,00) p = 0,3270	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3174	50,0 (-99,9; 87,5)
mCDC-ILI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	0/15990 (0,0%)	2/15993 (0,0%)	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2989	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2482	80,0 (-316,6; 99,0)
mCDC-ILI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	34/15990 (0,2%)	51/15993 (0,3%)	0,67 (0,43; 1,03) p = 0,0668	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0649	33,3 (-2,9; 56,8)
RI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	7/15990 (0,0%)	11/15993 (0,1%)	0,64 (0,25; 1,64) p = 0,3499	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3458	36,4 (-64,1; 75,3)
RI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	1/15990 (0,0%)	3/15993 (0,0%)	0,33 (0,03; 3,20) p = 0,3414	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3173	66,7 (-220,5; 96,5)
RI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	6/15990 (0,0%)	10/15993 (0,1%)	0,60 (0,22; 1,65) p = 0,3226	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3174	40,0 (-65,1; 78,2)
RI, potwierdzona w hodowli, wirus	0/15990 (0,0%)	3/15993 (0,0%)	0,14 (0,01; 2,77) p = 0,1981	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1336	85,7 (-176,6; 99,3)

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
podobny do zawartego w szczepionce					
RI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	204/15990 (1,3%)	235/15993 (1,5%)	0,87 (0,72; 1,05) p = 0,1371	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1368	13,2 (-4,6; 27,9)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 18.3.6 Wizyta na SOR w ciągu 30 dni od stwierdzenia choroby grypopodobnej, populacja FAS

Tabela 82. Wizyta na SOR w ciągu 30 dni od stwierdzenia ILI, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *DiazGranados 2014* (publikacja *DiazGranados 2014*).

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
PD-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	9/15990 (0,1%)	7/15993 (0,0%)	1,29 (0,48; 3,45) p = 0,6177	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6167	-28,6 (-245,2; 52,1)
PD-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	2/15990 (0,0%)	2/15993 (0,0%)	1,00 (0,14; 7,10) p = 0,9999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9999	0,0 (-610,0; 85,9)
PD-ILI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	9/15990 (0,1%)	7/15993 (0,0%)	1,29 (0,48; 3,45) p = 0,6177	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6167	-28,6 (-245,2; 52,1)
PD-ILI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	2/15990 (0,0%)	1/15993 (0,0%)	2,00 (0,18; 22,06) p = 0,5713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5636	-100,0 (-2105,8; 81,9)
PD-ILI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	109/15990 (0,7%)	119/15993 (0,7%)	0,92 (0,71; 1,19) p = 0,5073	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5072	8,4 (-18,7; 29,3)
mCDC-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	7/15990 (0,0%)	3/15993 (0,0%)	2,33 (0,60; 9,02) p = 0,2193	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2057	-133,4 (-802,3; 39,6)
mCDC-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	2/15990 (0,0%)	1/15993 (0,0%)	2,00 (0,18; 22,06) p = 0,5713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5636	-100,0 (-2105,8; 81,9)
mCDC-ILI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	7/15990 (0,0%)	3/15993 (0,0%)	2,33 (0,60; 9,02) p = 0,2193	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2057	-133,4 (-802,3; 39,6)
mCDC-ILI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do	2/15990 (0,0%)	1/15993 (0,0%)	2,00 (0,18; 22,06) p = 0,5713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5636	-100,0 (-2105,8; 81,9)

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
zawartego w szczepionce					
mCDC-ILI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	36/15990 (0,2%)	27/15993 (0,2%)	1,33 (0,81; 2,20) p = 0,2577	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2561	-33,4 (-119,5; 19,0)
RI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	10/15990 (0,1%)	7/15993 (0,0%)	1,43 (0,54; 3,75) p = 0,4689	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4665	-42,9 (-275,3; 45,6)
RI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	2/15990 (0,0%)	2/15993 (0,0%)	1,00 (0,14; 7,10) p = 0,9999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9999	0,0 (-610,0; 85,9)
RI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	10/15990 (0,1%)	7/15993 (0,0%)	1,43 (0,54; 3,75) p = 0,4689	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4665	-42,9 (-275,3; 45,6)
RI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	2/15990 (0,0%)	1/15993 (0,0%)	2,00 (0,18; 22,06) p = 0,5713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5636	-100,0 (-2105,8; 81,9)
RI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	209/15990 (1,3%)	204/15993 (1,3%)	1,02 (0,85; 1,24) p = 0,8029	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8029	-2,5 (-24,1; 15,4)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 18.3.7 Inna niż rutynowa wizyta lekarska w ciągu 30 dni od stwierdzenia choroby grypopodobnej, populacja FAS

Tabela 83. Inna niż rutynowa wizyta lekarska w ciągu 30 dni od stwierdzenia ILI, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *DiazGranados 2014* (publikacja *DiazGranados 2014*).

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
PD-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	132/15990 (0,8%)	135/15993 (0,8%)	0,98 (0,77; 1,24) p = 0,8549	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8549	2,2 (-24,2; 23,0)
PD-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	50/15990 (0,3%)	51/15993 (0,3%)	0,98 (0,66; 1,45) p = 0,9214	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9214	1,9 (-44,7; 33,6)
PD-ILI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	121/15990 (0,8%)	116/15993 (0,7%)	1,04 (0,81; 1,34) p = 0,7434	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7433	-4,3 (-34,5; 19,1)
PD-ILI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	42/15990 (0,3%)	45/15993 (0,3%)	0,93 (0,61; 1,42) p = 0,7481	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7481	6,6 (-42,1; 38,7)



Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
PD-ILI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	2037/15990 (12,7%)	2057/15993 (12,9%)	0,99 (0,94; 1,05) p = 0,7427	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7427	1,0 (-4,9; 6,5)
mCDC-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	66/15990 (0,4%)	72/15993 (0,5%)	0,92 (0,66; 1,28) p = 0,6096	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6095	8,3 (-27,9; 34,3)
mCDC-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	17/15990 (0,1%)	32/15993 (0,2%)	<b>0,53 (0,30; 0,96)</b> <b>p = 0,0350</b>	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> <b>NNT = 1067 (558; 12421)</b> <b>p = 0,0320</b>	<b>46,9 (4,4; 70,5)</b>
mCDC-ILI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	58/15990 (0,4%)	63/15993 (0,4%)	0,92 (0,65; 1,31) p = 0,6497	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6496	7,9 (-31,5; 35,5)
mCDC-ILI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	15/15990 (0,1%)	30/15993 (0,2%)	<b>0,50 (0,27; 0,93)</b> <b>p = 0,0283</b>	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> <b>NNT = 1067 (569; 8604)</b> <b>p = 0,0253</b>	<b>50,0 (7,1; 73,1)</b>
mCDC-ILI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	491/15990 (3,1%)	530/15993 (3,3%)	0,93 (0,82; 1,05) p = 0,2160	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2159	7,3 (-4,6; 17,9)
RI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	148/15990 (0,9%)	157/15993 (1,0%)	0,94 (0,75; 1,18) p = 0,6058	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6057	5,7 (-17,9; 24,6)
RI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	55/15990 (0,3%)	61/15993 (0,4%)	0,90 (0,63; 1,30) p = 0,5776	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5775	9,8 (-29,7; 37,3)
RI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	135/15990 (0,8%)	135/15993 (0,8%)	1,00 (0,79; 1,27) p = 0,9988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9988	0,0 (-26,8; 21,1)
RI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	45/15990 (0,3%)	53/15993 (0,3%)	0,85 (0,57; 1,26) p = 0,4194	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4188	15,1 (-26,3; 42,9)
RI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	3599/15990 (22,5%)	3474/15993 (21,7%)	1,04 (0,99; 1,08) p = 0,0905	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0904	-3,6 (-8,0; 0,6)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 18.3.8 Użycie leków (przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, NLPZ, przeciwwirusowe, antybiotyki) w ciągu 30 dni od stwierdzenia choroby grypopodobnej, populacja FAS

Tabela 84. Użycie leków (przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, NLPZ, przeciwwirusowe, antybiotyki) w ciągu 30 dni od stwierdzenia ILI, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *DiazGranados 2014* (publikacja *DiazGranados 2014*).

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
PD-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	233/15990 (1,5%)	270/15993 (1,7%)	0,86 (0,73; 1,03) p = 0,0971	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0967	13,7 (-2,7; 27,5)
PD-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	76/15990 (0,5%)	102/15993 (0,6%)	0,75 (0,55; 1,00) p = 0,0517	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0508	25,5 (-0,2; 44,6)
PD-ILI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	207/15990 (1,3%)	249/15993 (1,6%)	<b>0,83 (0,69; 1,00)</b> p = <b>0,0481</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 382 (192; 39371) p = <b>0,0478</b>	<b>16,9 (0,2; 30,8)</b>
PD-ILI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	62/15990 (0,4%)	87/15993 (0,5%)	<b>0,71 (0,51; 0,99)</b> p = <b>0,0412</b>	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 641 (328; 14287) p = <b>0,0402</b>	<b>28,7 (1,3; 48,5)</b>
PD-ILI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	3568/15990 (22,3%)	3720/15993 (23,3%)	<b>0,96 (0,92; 1,00)</b> p = <b>0,0437</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,00)</b> NNT = 106 (54; 3720) p = <b>0,0437</b>	<b>4,1 (0,1; 7,9)</b>
mCDC-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	119/15990 (0,7%)	136/15993 (0,9%)	0,88 (0,68; 1,12) p = 0,2862	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2858	12,5 (-11,8; 31,5)
mCDC-ILI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	30/15990 (0,2%)	56/15993 (0,4%)	<b>0,54 (0,34; 0,83)</b> p = <b>0,0058</b>	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 616 (363; 2039) p = <b>0,0050</b>	<b>46,4 (16,6; 65,6)</b>
mCDC-ILI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	101/15990 (0,6%)	128/15993 (0,8%)	0,79 (0,61; 1,02) p = 0,0743	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0736	21,1 (-2,3; 39,1)
mCDC-ILI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	23/15990 (0,1%)	52/15993 (0,3%)	<b>0,44 (0,27; 0,72)</b> p = <b>0,0011</b>	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 552 (349; 1328) p = <b>0,0008</b>	<b>55,8 (27,8; 72,9)</b>

Podgrupa	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
mCDC-ILI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	865/15990 (5,4%)	960/15993 (6,0%)	<b>0,90 (0,82; 0,99)</b> p = 0,0223	<b>-0,01 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 169 (91; 1182) p = 0,0222	<b>9,9 (1,5; 17,6)</b>
RI, potwierdzona laboratoryjnie, niezależnie od typu wirusa	273/15990 (1,7%)	303/15993 (1,9%)	0,90 (0,77; 1,06) p = 0,2082	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2080	9,9 (-6,0; 23,4)
RI, potwierdzona laboratoryjnie, wirus podobny do zawartego w szczepionce	88/15990 (0,6%)	118/15993 (0,7%)	<b>0,75 (0,57; 0,98)</b> p = 0,0368	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 534 (276; 8231) p = 0,0361	<b>25,4 (1,8; 43,4)</b>
RI, potwierdzona w hodowli, niezależnie od typu wirusa	240/15990 (1,5%)	278/15993 (1,7%)	0,86 (0,73; 1,02) p = 0,0930	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0927	13,7 (-2,5; 27,2)
RI, potwierdzona w hodowli, wirus podobny do zawartego w szczepionce	69/15990 (0,4%)	100/15993 (0,6%)	<b>0,69 (0,51; 0,94)</b> p = 0,0175	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 517 (284; 2869) p = 0,0168	<b>31,0 (6,3; 49,2)</b>
RI, niezależnie od potwierdzenia laboratoryjnego	6044/15990 (37,8%)	6084/15993 (38,0%)	0,99 (0,97; 1,02) p = 0,6542	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6542	0,6 (-2,2; 3,4)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 18.3.9 Ciężkie zdarzenia sercowo-oddechowe potencjalnie związane z grypą

Tabela 85. Ciężkie zdarzenia sercowo-oddechowe potencjalnie związane z grypą, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *DiazGranados 2014* (publikacja *DiazGranados 2015a*).

Zdarzenie	TIV-HD n/N (%*)	TIV-SD n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
<b>Sezon 2011/2012</b>					
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia sercowo-oddechowe	204/7253 (2,8%)	236/7244 (3,3%)	0,86 (0,72; 1,04) p = 0,1185	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1182	13,7 (-3,8; 28,2)
Zapalenie płuc	29/7253 (0,4%)	54/7244 (0,8%)	<b>0,54 (0,34; 0,84)</b> p = 0,0067	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 290 (170; 1001) p = 0,0058	<b>46,4 (15,9; 65,8)</b>
Astma/POChP/zdarzenia oskrzelowe	40/7253 (0,6%)	21/7244 (0,3%)	<b>1,90 (1,12; 3,22)</b> p = 0,0168	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNH = 383 (212; 1963) p = 0,0149	-90,2 (-222,3; -12,3)
Zdarzenia grypy (potwierdzona grypa poza ośrodkami badania)	1/7253 (0,0%)	0/7244 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,54) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795	-

Zdarzenie	TIV-HD n/N (%*)	TIV-SD n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
Zdarzenia wieńcowe	55/7253 (0,8%)	70/7244 (1,0%)	0,78 (0,55; 1,12) p = 0,1767	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1756	21,5 (-11,5; 44,8)
Zastoinowa niewydolność serca	24/7253 (0,3%)	28/7244 (0,4%)	0,86 (0,50; 1,48) p = 0,5757	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5754	14,4 (-47,5; 50,3)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	43/7253 (0,6%)	39/7244 (0,5%)	1,10 (0,71; 1,70) p = 0,6620	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6619	-10,1 (-69,7; 28,5)
Inne zdarzenia oddechowe	13/7253 (0,2%)	24/7244 (0,3%)	0,54 (0,28; 1,06) p = 0,0741	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0696	45,9 (-6,2; 72,4)
<b>Sezon 2012/2013</b>					
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia sercowo-oddechowe	224/8737 (2,6%)	284/8749 (3,3%)	<b>0,79 (0,66; 0,94)</b> p = 0,0074	<b>-0,01 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 147 (85; 542) p = 0,0072	<b>21,0 (6,1; 33,5)</b>
Zapalenie płuc	42/8737 (0,5%)	64/8749 (0,7%)	<b>0,66 (0,45; 0,97)</b> p = 0,0340	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 399 (208; 4818) p = 0,0326	<b>34,3 (3,1; 55,4)</b>
Astma/POChP/zdarzenia oskrzelowe	34/8737 (0,4%)	54/8749 (0,6%)	<b>0,63 (0,41; 0,97)</b> p = 0,0347	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 439 (229; 5448) p = 0,0330	<b>37,0 (3,3; 58,9)</b>
Zdarzenia grypy (potwierdzona grypa poza ośrodkami badania)	3/8737 (0,0%)	6/8749 (0,1%)	0,50 (0,13; 2,00) p = 0,3278	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3181	49,9 (-100,1; 87,5)
Zdarzenia wieńcowe	66/8737 (0,8%)	54/8749 (0,6%)	1,22 (0,86; 1,75) p = 0,2692	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2684	-22,4 (-75,1; 14,5)
Zastoinowa niewydolność serca	33/8737 (0,4%)	47/8749 (0,5%)	0,70 (0,45; 1,10) p = 0,1201	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1181	29,7 (-9,6; 54,9)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	29/8737 (0,3%)	38/8749 (0,4%)	0,76 (0,47; 1,24) p = 0,2745	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2730	23,6 (-23,8; 52,8)
Inne zdarzenia oddechowe	18/8737 (0,2%)	23/8749 (0,3%)	0,78 (0,42; 1,45) p = 0,4381	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4369	21,6 (-45,1; 57,7)
<b>Połączone sezony 2011-2013</b>					
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia sercowo-oddechowe	428/15990 (2,7%)	520/15993 (3,3%)	<b>0,82 (0,73; 0,93)</b> p = 0,0025	<b>-0,01 (-0,01; 0,00)</b> NNT = 174 (106; 493) p = 0,0024	<b>17,7 (6,6; 27,4)</b>
Zapalenie płuc	71/15990 (0,4%)	118/15993 (0,7%)	<b>0,60 (0,45; 0,81)</b> p = 0,0007	<b>0,00 (0,00; 0,00)</b> NNT = 341 (217; 795) p = 0,0006	<b>39,8 (19,3; 55,1)</b>
Astma/POChP/zdarzenia oskrzelowe	74/15990 (0,5%)	75/15993 (0,5%)	0,99 (0,72; 1,36) p = 0,9355	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9355	1,3 (-36,0; 28,4)

Zdarzenie	TIV-HD n/N (%*)	TIV-SD n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)*
Zdarzenia grypy (potwierdzona grypa poza ośrodkami badania)	4/15990 (0,0%)	6/15993 (0,0%)	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5300	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5272	33,3 (-136,2; 81,2)
Zdarzenia wieńcowe	121/15990 (0,8%)	124/15993 (0,8%)	0,98 (0,76; 1,25) p = 0,8486	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8486	2,4 (-25,3; 24,0)
Zastoinowa niewydolność serca	57/15990 (0,4%)	75/15993 (0,5%)	0,76 (0,54; 1,07) p = 0,1178	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1167	24,0 (-7,2; 46,1)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	72/15990 (0,5%)	77/15993 (0,5%)	0,94 (0,68; 1,29) p = 0,6823	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6822	6,5 (-28,9; 32,1)
Inne zdarzenia oddechowe	31/15990 (0,2%)	47/15993 (0,3%)	0,66 (0,42; 1,04) p = 0,0719	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0698	34,0 (-3,8; 58,1)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 18.4 Dodatkowe wyniki badania *DiazGranados 2013*

Tabela 86. Dodatkowa ocena potwierdzonego zakażenia wirusem grypy, badanie *DiazGranados 2013*.

Wariant oceny	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
Zakażenie potwierdzone hodowlą, grypa wywołana jakimkolwiek typem wirusa, populacja FAS (ITT)	13/6107 (0,2%)	7/3051 (0,2%)	0,93 (0,37; 2,32) p = 0,8729	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8744	7,2 (-174,6; 65,6)
Zakażenie potwierdzone badaniem PCR, grypa wywołana jakimkolwiek typem wirusa, populacja FAS (ITT)	14/6107 (0,2%)	8/3051 (0,3%)	0,87 (0,37; 2,08) p = 0,7615	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7664	12,6 (-140,5; 65,8)
Zakażenie potwierdzone laboratoryjnie, grypa wywołana jakimkolwiek typem wirusa, populacja PPAS	14/6013 (0,2%)	8/3008 (0,3%)	0,88 (0,37; 2,08) p = 0,7638	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7686	12,5 (-140,9; 65,7)
Zakażenie potwierdzone hodowlą, grypa wywołana jakimkolwiek typem wirusa, populacja PPAS	13/6013 (0,2%)	7/3008 (0,2%)	0,93 (0,37; 2,33) p = 0,8751	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8766	7,1 (-175,0; 65,6)
Zakażenie potwierdzone badaniem PCR, grypa wywołana jakimkolwiek typem wirusa, populacja PPAS	14/6013 (0,2%)	8/3008 (0,3%)	0,88 (0,37; 2,08) p = 0,7638	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7686	12,5 (-140,9; 65,7)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 18.5 Dodatkowe wyniki badania *Gravenstein 2017*

Tabela 87. Hospitalizacje związane z MACE (duże zdarzenia kardiologiczne) oraz zdarzeniami oddechowymi, TIV-HD vs TIV-SD, badanie *Gravenstein 2017* (publikacja *Saade 2022*).

Punkt końcowy	TIV-HD	TIV-SD	HR (95% CI) bez dopasowania	HR (95% CI) z dopasowaniem
<b>Populacja: ubezpieczenie Medicare FFS (<i>fee-for-service</i>, tradycyjna forma ubezpieczenia) lub MA (<i>Medicare Advantage</i>, alternatywny sposób finansowania): TIV-HD n = 24659 vs TIV-SD n = 24516</b>				
Hospitalizacja z powodu MACE (ostre ataki wieńcowe, udary, niewydolność serca)	475 (1,93%)	512 (2,09%)	0,93 (0,81; 1,06)	0,92 (0,81; 1,06)
Hospitalizacja z powodu ostrych ataków wieńcowych	93 (0,38%)	96 (0,39%)	0,97 (0,72; 1,30)	0,96 (0,71; 1,30)
Hospitalizacja z powodu udaru	157 (0,64%)	187 (0,76%)	0,85 (0,68; 1,05)	0,84 (0,67; 1,04)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	237 (0,96%)	243 (0,99%)	0,97 (0,80; 1,17)	0,96 (0,80; 1,15)
Hospitalizacja z powodu zdarzeń oddechowych	853 (3,46%)	945 (3,85%)	0,90 (0,80; 1,02)	0,89 (0,80; 1,00)
Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc	336 (1,36%)	397 (1,62%)	<b>0,84 (0,71; 0,99)</b>	<b>0,82 (0,69; 0,96)</b>
Hospitalizacja z powodu MACE lub przyczyn oddechowych	1282 (5,2%)	1391 (5,67%)	0,92 (0,83; 1,02)	0,91 (0,83; 1,00)
<b>Populacja: ubezpieczenie Medicare FFS (<i>fee-for-service</i>, tradycyjna forma ubezpieczenia): TIV-HD n = 19150 vs TIV-SD n = 19134</b>				
Hospitalizacja z powodu MACE (ostre ataki wieńcowe, udary, niewydolność serca)	382 (1,99%)	433 (2,26%)	0,89 (0,77; 1,03)	0,88 (0,76; 1,01)
Hospitalizacja z powodu ostrych ataków wieńcowych	75 (0,39%)	84 (0,44%)	0,90 (0,65; 1,23)	0,88 (0,63; 1,21)
Hospitalizacja z powodu udaru	125 (0,65%)	150 (0,78%)	0,85 (0,67; 1,08)	0,84 (0,66; 1,07)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	193 (1,01%)	212 (1,11%)	0,81 (0,75; 1,11)	0,90 (0,74; 1,09)
Hospitalizacja z powodu zdarzeń oddechowych	707 (3,69%)	805 (4,21%)	0,89 (0,78; 1,00)	<b>0,87 (0,77; 0,97)</b>
Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc	278 (1,45%)	339 (1,77%)	<b>0,82 (0,68; 0,98)</b>	<b>0,79 (0,66; 0,95)</b>
Hospitalizacja z powodu MACE lub przyczyn oddechowych	1048 (5,47%)	1180 (6,17%)	<b>0,90 (0,81; 0,99)</b>	<b>0,88 (0,80; 0,97)</b>

Punkt końcowy	TIV-HD	TIV-SD	HR (95% CI) bez dopasowania	HR (95% CI) z dopasowaniem
<b>Populacja: ubezpieczenie MA (Medicare Advantage, alternatywny sposób finansowania): TIV-HD n = 5509 vs TIV-SD n = 5328</b>				
Hospitalizacja z powodu MACE (ostre ataki wieńcowe, udary, niewydolność serca)	93 (1,69%)	79 (1,47%)	1,14 (0,83; 1,55)	1,16 (0,86; 1,56)
Hospitalizacja z powodu ostrych ataków wieńcowych	18 (0,33%)	12 (0,22%)	1,49 (0,73; 3,07)	1,50 (0,77; 2,92)
Hospitalizacja z powodu udaru	32 (0,58%)	37 (0,69%)	0,85 (0,52; 1,38)	0,84 (0,52; 1,35)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	44 (0,80%)	31 (0,58%)	1,34 (0,84; 2,13)	1,35 (0,86; 2,12)
Hospitalizacja z powodu zdarzeń oddechowych	234 (4,25%)	211 (3,92%)	1,07 (0,86; 1,35)	1,10 (0,88; 1,37)
Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc	146 (2,65%)	140 (2,60%)	1,01 (0,76; 1,33)	1,03 (0,78; 1,35)
Hospitalizacja z powodu MACE lub przyczyn oddechowych	58 (1,05%)	58 (1,08%)	0,98 (0,66; 1,45)	0,99 (0,67; 1,47)



## 18.6 Wszystkie raportowane charakterystyki wyjściowe uczestników w analizowanych badaniach z randomizacją porównujących szczepionki TIV-HD vs TIV-SD

### 18.6.1 DiazGranados 2013

Charakterystyka	TIV-HD	TIV-SD
Odsetek kobiet, n/N (%)	3268/6108 (53,5%)	1647/3050 (54,0%)
Wiek, średnia (SD) [lata]	72,8 (6)	72,8 (5,9)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	71,4 (64,3; 99,8)	71,5 (65; 99,9)
Wcześniejsze szczepienie przeciwko grypie, n/N (%)	5427/6108 (88,9%)	2692/3050 (88,3%)
<b>Rasa/pochodzenie etniczne</b>		
Azjatycka, n/N (%)	46/6108 (0,8%)	19/3050 (0,6%)
Czarna, n/N (%)	286/6108 (4,7%)	164/3050 (5,4%)
Biała, n/N (%)	5198/6108 (85,1%)	2590/3050 (84,9%)
Latynoska (hispanic), n/N (%)	540/6108 (8,8%)	256/3050 (8,4%)
Natywna Ameryki Północnej lub Alaski, n/N (%)	25/6108 (0,4%)	5/3050 (0,2%)
Natywna Hawajów lub innych wysp pacyficznych, n/N (%)	3/6108 (0,0%)	3/3050 (0,1%)
Inna, n/N (%)	10/6108 (0,2%)	13/3050 (0,4%)
<b>Istotne schorzenia w wywiadzie</b>		
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego, n/N (%)	387/6108 (6,3%)	220/3050 (7,2%)
Zaburzenia kardiologiczne, n/N (%)	1468/6108 (24,0%)	732/3050 (24,0%)
Zaburzenia ucha środkowego, n/N (%)	1193/6108 (19,5%)	602/3050 (19,7%)
Zaburzenia endokrynne, n/N (%)	1165/6108 (19,1%)	618/3050 (20,3%)
Zaburzenia okulistyczne, n/N (%)	3084/6108 (50,5%)	1524/3050 (50,0%)
Zaburzenia układu pokarmowego, n/N (%)	1072/6108 (17,6%)	536/3050 (17,6%)
Zaburzenia wątroby i woreczka żółciowego, n/N (%)	522/6108 (8,5%)	257/3050 (8,4%)
Zaburzenia układu odpornościowego, n/N (%)	2714/6108 (44,4%)	1342/3050 (44,0%)

Charakterystyka	TIV-HD	TIV-SD
Przewlekłe zakażenia, n/N (%)	71/6108 (1,2%)	49/3050 (1,6%)
Zaburzenia metaboliczne, n/N (%)	3878/6108 (63,5%)	1847/3050 (60,6%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, n/N (%)	3348/6108 (54,8%)	1674/3050 (54,9%)
Nowotwory, n/N (%)	1305/6108 (21,4%)	649/3050 (21,3%)
Zaburzenia układu nerwowego, n/N (%)	1064/6108 (17,4%)	537/3050 (17,6%)
Zaburzenia psychiatryczne, n/N (%)	1473/6108 (24,1%)	740/3050 (24,3%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego, n/N (%)	805/6108 (13,2%)	389/3050 (12,8%)
Zaburzenia układu rozrodczego, n/N (%)	779/6108 (12,8%)	411/3050 (13,5%)
Zaburzenia układu oddechowego, n/N (%)	998/6108 (16,3%)	467/3050 (15,3%)
Zaburzenia naczyniowe, n/N (%)	3990/6108 (65,3%)	1970/3050 (64,6%)

## 18.6.2 DiazGranados 2014

Charakterystyka	TIV-HD	TIV-SD
Odsetek kobiet, n/N (%)	9131/15990 (57,1%)	8963/15993 (56,0%)
Wiek, średnia (SD) [lata]	73,3 (5,8)	73,3 (5,8)
Przynajmniej 1 przewlekłe współistniejące schorzenie, n/N (%)	10750/15990 (67,2%)	10752/15993 (67,2%)
Przynajmniej 2 przewlekłe współistniejące schorzenia, n/N (%)	5385/15990 (33,7%)	5403/15993 (33,8%)
Wcześniejsze szczepienie przeciwko grypie, n/N (%)	11758/15990 (73,5%)	11773/15993 (73,6%)
<b>Rasa/pochodzenie etniczne</b>		
Biała, n/N (%)	15103/15990 (94,5%)	15167/15993 (94,8%)
Azjatycka, n/N (%)	118/15990 (0,7%)	105/15993 (0,7%)
Czarna, n/N (%)	670/15990 (4,2%)	612/15993 (3,8%)
Inna, n/N (%)	97/15990 (0,6%)	106/15993 (0,7%)
Latynoska (hispanic), n/N (%)	958/15990 (6,0%)	982/15993 (6,1%)
<b>Zaburzenia sercowo-oddechowe</b>		
Choroba wieńcowa, n/N (%)	2735/15990 (17,1%)	2732/15993 (17,1%)

Charakterystyka	TIV-HD	TIV-SD
Migotanie przedsionków, n/N (%)	1103/15990 (6,9%)	1112/15993 (7,0%)
Choroba zastawek serca, n/N (%)	744/15990 (4,7%)	741/15993 (4,6%)
Choroba zastoinowa serca, n/N (%)	451/15990 (2,8%)	446/15993 (2,8%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc, n/N (%)	1500/15990 (9,4%)	1495/15993 (9,3%)
Astma, n/N (%)	1415/15990 (8,8%)	1408/15993 (8,8%)

### 18.6.3 Gravenstein 2017

Charakterystyka	TIV-HD	TIV-SD
Wiek, średnia (SD) [lata]	83,6 (8,8)	83,6 (8,9)
Odsetek kobiet, n/N (%)	19262/26639 (72,3%)	19016/26369 (72,1%)
Pozostawanie w związku małżeńskim, n/N (%)	5013/26639 (18,8%)	5008/26369 (19,0%)
Szczepionka przeciw pneumokokom w ciągu ostatnich 5 lat, n/N (%)	24480/26639 (91,9%)	24201/26369 (91,8%)
Wyjściowy wynik skali ADL, średnia (SD) [punkty]	17,1 (6,7)	17,4 (6,5)
<b>Rasa/pochodzenie etniczne</b>		
Czarna, n/N (%)	3888/26639 (14,6%)	3978/26369 (15,1%)
Biała, n/N (%)	20159/26639 (75,7%)	19837/26369 (75,2%)
Latynoska (hispanic), n/N (%)	1396/26639 (5,2%)	1291/26369 (4,9%)
<b>Istotne schorzenia w wywiadzie</b>		
Niewydolność serca, n/N (%)	5415/26639 (20,3%)	5457/26369 (20,7%)
Udar, zdarzenie mózgowonaczyniowe lub przejściowy napad niedokrwieny, n/N (%)	5259/26639 (19,7%)	5401/26369 (20,5%)
Nadciśnienie, n/N (%)	21109/26639 (79,2%)	20842/26369 (79,0%)
Cukrzyca, n/N (%)	9055/26639 (34,0%)	9190/26369 (34,9%)
Astma, przewlekła choroba płuc lub przewlekła obturacyjna choroba płuc, n/N (%)	5274/26639 (19,8%)	5425/26369 (20,6%)
Choroba Alzheimera lub pokrewne demencje, n/N (%)	16971/26639 (63,7%)	16796/26369 (63,7%)

### 18.6.4 Gravenstein 2018

Charakterystyka	TIV-HD	TIV-SD
Wiek, średnia (SD) [lata]	84,5 (8,4)	83,4 (8,7)
Odsetek kobiet, n/N (%)	1094/1461 (74,9%)	1113/1496 (74,4%)
Pozostawanie w związku małżeńskim, n/N (%)	266/1461 (18,2%)	262/1496 (17,5%)
Hospitalizacje (bez względu na przyczynę) w okresie wyjściowym, n/N (%)	122/1461 (8,4%)	156/1496 (10,4%)
<b>Rasa/pochodzenie etniczne</b>		
Czarna, n/N (%)	194/1461 (13,3%)	174/1496 (11,6%)
Biała, n/N (%)	1157/1461 (79,2%)	1184/1496 (79,1%)
Latynoska ( <i>hispanic</i> ), n/N (%)	88/1461 (6,0%)	87/1496 (5,8%)
Inna, n/N (%)	22/1461 (1,5%)	42/1496 (2,8%)
<b>Istotne schorzenia w wywiadzie</b>		
Niewydolność serca, n/N (%)	324/1461 (22,2%)	253/1496 (16,9%)
Udar, zdarzenie mózgowo-naczyniowe lub przejściowy napad niedokrwieny, n/N (%)	192/1461 (13,1%)	210/1496 (14,0%)
Nadciśnienie, n/N (%)	1135/1461 (77,7%)	1078/1496 (72,1%)
Zapalenie płuc, n/N (%)	13/1461 (0,9%)	25/1496 (1,7%)
Cukrzyca, n/N (%)	427/1461 (29,2%)	440/1496 (29,4%)
Astma, przewlekła choroba płuc lub przewlekła obturacyjna choroba płuc, n/N (%)	326/1461 (22,3%)	256/1496 (17,1%)
Nowotwory, n/N (%)	45/1461 (3,1%)	48/1496 (3,2%)
Schyłkowa niewydolność nerek, n/N (%)	112/1461 (7,7%)	86/1496 (5,7%)

## 18.1 Kody CPT dla szczepionek grypy

CPT_Code	CPT_description	CVX Short Description
90630	Influenza virus vaccine, quadrivalent (IIV4), split virus, preservative free, for intradermal use	influenza, intradermal, quadrivalent, preservative free
90653	Influenza vaccine, inactivated (IIV), subunit, adjuvanted, for intramuscular use	influenza, trivalent, adjuvanted
90654	Influenza virus vaccine, trivalent (IIV3), split virus, preservative-free, for intradermal use	influenza, seasonal, intradermal, preservative free
90655	Influenza virus vaccine, trivalent (IIV3), split virus, preservative free, 0.25 mL dosage, for intramuscular use	Influenza, seasonal, injectable, preservative free
90656	Influenza virus vaccine, trivalent (IIV3), split virus, preservative free, 0.5 mL dosage, for intramuscular use	Influenza, seasonal, injectable, preservative free
90657	Influenza virus vaccine, trivalent (IIV3), split virus, 0.25 mL dosage, for intramuscular use	Influenza, seasonal, injectable
90658	Influenza virus vaccine, trivalent (IIV3), split virus, 0.5 mL dosage, for intramuscular use	Influenza, seasonal, injectable
90659	Influenza virus vaccine, whole virus, for intramuscular or jet injection use	influenza, whole
90660	Influenza virus vaccine, trivalent, live (LAIV3), for intranasal use	influenza, live, intranasal
90661	Influenza virus vaccine, trivalent (ccIIV3), derived from cell cultures, subunit, preservative and antibiotic free, 0.5 mL dosage, for intramuscular use	Influenza, injectable, MDCK, preservative free
90662	Influenza virus vaccine (IIV), split virus, preservative free, enhanced immunogenicity via increased antigen content, for intramuscular use	influenza, high-dose, quadrivalent
90662	Influenza virus vaccine (IIV), split virus, preservative free, enhanced immunogenicity via increased antigen content, for intramuscular use	Influenza, high dose seasonal
90663	Influenza virus vaccine, pandemic formulation, H1N1	Novel Influenza-H1N1-09, all formulations
90664	Influenza virus vaccine, live (LAIV), pandemic formulation, for intranasal use	Novel Influenza-H1N1-09, nasal
90666	Influenza virus vaccine (IIV), pandemic formulation, split virus, preservative free, for intramuscular use	Novel influenza-H1N1-09, preservative-free
90668	Influenza virus vaccine (IIV), pandemic formulation, split virus, for intramuscular use	Novel influenza-H1N1-09
90672	Influenza virus vaccine, quadrivalent, live (LAIV4), for intranasal use	influenza, live, intranasal, quadrivalent
90673	Influenza virus vaccine, trivalent (RIV3), derived from recombinant DNA, hemagglutinin (HA) protein only, preservative and antibiotic free, for intramuscular use	influenza, recombinant, injectable, preservative free
90674	Influenza virus vaccine, quadrivalent (ccIIV4), derived from cell cultures, subunit, preservative and antibiotic free, 0.5 mL dosage, for intramuscular use	Influenza, injectable, MDCK, preservative free, quadrivalent
90682	Influenza virus vaccine, quadrivalent (RIV4), derived from recombinant DNA, hemagglutinin (HA) protein only, preservative and antibiotic free, for intramuscular use	influenza, recombinant, quadrivalent, injectable, preservative free

### Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

CPT_Code	CPT_description	CVX Short Description
90685	Influenza virus vaccine, quadrivalent (IIV4), split virus, preservative free, 0.25 mL dosage, for intramuscular use	Influenza, injectable, quadrivalent, preservative free, pediatric
90686	Influenza virus vaccine, quadrivalent (IIV4), split virus, preservative free, 0.5 mL dosage, for intramuscular use	influenza, injectable, quadrivalent, preservative free
90687	Influenza virus vaccine, quadrivalent (IIV4), split virus, 0.25 mL dosage, for intramuscular use	influenza, injectable, quadrivalent
90688	Influenza virus vaccine, quadrivalent (IIV4), split virus, 0.5 mL dosage, for intramuscular use	influenza, injectable, quadrivalent
90694	Influenza virus vaccine, quadrivalent (aIIV4), inactivated, adjuvanted, preservative free, 0.5 mL dosage, for intramuscular use	Influenza vaccine, quadrivalent, adjuvanted
90724	Influenza virus vaccine	influenza, unspecified formulation
90756	Influenza virus vaccine, quadrivalent (ccIIV4), derived from cell cultures, subunit, antibiotic free, 0.5 mL dosage, for intramuscular use	Influenza, injectable, MDCK, quadrivalent, preservative

**Efluelda**

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

## 18.2 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

### 18.2.1 Badania wykorzystane w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda: QIV-HD vs QIV-SD

#### 18.2.1.1 Badanie *Pepin 2021*

Wykres 53. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Pepin 2021*

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		Pepin 2021
Oceniane porównanie		QIV-HD vs QIV-SD
Oceniany punkt końcowy		1. Ocena immunogenności 2. Ocena bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS) w stosunku 1:1 z wykorzystaniem czynników stratyfikacji (ośrodek, grupa wiekowa)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbalansowane pomiędzy grupami
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie, obejmujące pacjentów
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Większość personelu biorącego udziału w badaniu nie była świadoma interwencji stosowanej u pacjentów (dotyczyło to personelu laboratoryjnego analizującego próbki krwi, personelu odpowiedzialnego za analizę danych oraz zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa. Personel wykonujący szczepienia był świadomy stosowanej interwencji (utrzymanie zaślepienia nie było możliwe z powodu różnic w objętości stosowanych szczepionek), jednak podano, że osoby te zostały wyłączone z innych czynności w badaniu
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	1. Częściowo tak 2. Tak	1. Immunogenność oceniano w populacji pacjentów, którzy otrzymali szczepienie oraz dla których dostępna była próbka krwi po szczepieniu. Z uwagi na specyfikę ocenianych punktów końcowych opierających się na wynikach pomiaru próbki krwi, w tej sytuacji należy uznać tę metodę analizy za poprawną. 2. Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów, którzy otrzymali szczepienie
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	1. Ocenę immunogenności przeprowadzono w populacji pacjentów zaszczepionych, dla których dostępna była próbka krwi po szczepieniu, odsetki pacjentów uwzględnionych w analizie wynosiły 99,4% w grupie QIV-HD oraz 99,1% w grupie QIV-SD 2. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów zaszczepionych, odsetki pacjentów uwzględnionych w analizie wynosiły 99,7% w grupie QIV-HD oraz 99,5% w grupie QIV-SD (wykluczono 2 pacjentów z grupy QIV-HD oraz 4 pacjentów z grupy QIV-SD, którzy zostali poddani randomizacji, ale nie otrzymali szczepienia)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	1. Pomiar punktów końcowych opierał się na wynikach pomiaru miana przeciwciał w teście hamowania hemaglutynacji przed i po szczepieniu 2. Oceniano częstość występowania reakcji spodziewanych ( <i>solicited</i> ) o znanym związku ze szczepieniem w ciągu 7 dni oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych spontanicznie w ciągu 28 dni (ocena wydłużona do 180 dni dla obserwacji pod kątem SAEs i AESI)
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru w obu grupach była identyczna
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Personel odpowiedzialny za analizę danych nie były świadome interwencji stosowanej u pacjenta
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		



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

### 18.2.1.2 Badanie Chen 2022

Wykres 54. Szczegółowa ocena ROB2 badania Chen 2022

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	Chen 2022	
Oceniane porównanie	QIV-HD vs QIV-SD	
Oceniany punkt końcowy	1. Ocena immunogenności 2. Ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja pacjentów do grup w stosunku 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbalansowane pomiędzy grupami
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie, obejmujące pacjentów
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Jedynie personel wykonujący szczepienia był świadomy stosowanej interwencji (utrzymanie zaślepienia nie było możliwe z powodu różnic w objętości stosowanych szczepionek), jednak podano, że osoby te nie brały udziału w innych

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		czynnościach w badaniu. Zaślepienie obejmowało pozostały personel badania.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	1. Częściowo tak 2. Tak	1. Immunogenność oceniano w populacji pacjentów, którzy otrzymali szczepienie oraz dla których dostępna była próbka krwi po szczepieniu. Z uwagi na specyfikę ocenianych punktów końcowych opierających się na wynikach pomiaru próbki krwi, w tej sytuacji należy uznać tę metodę analizy za poprawną. Brak uwzględnienia pacjentów w analizie wynikał z braku wyniku 2. Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów zaszczepionych, stanowiących 100% pacjentów poddanych randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	1. Ocenę immunogenności przeprowadzono w populacji pacjentów zaszczepionych, dla których dostępna była próbka krwi po szczepieniu, odsetki pacjentów uwzględnionych w analizie wynosiły 97,6% w grupie QIV-HD oraz 100% w grupie QIV-SD, dwóch (2,4%) pacjentów nieuwzględnionych w analizie z grupy QIV-HD przedwcześnie zakończyło udział w badaniu z powodu wycofania zgody 2. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów zaszczepionych, odsetki pacjentów uwzględnionych w analizie wynosiły 100% w grupie QIV-HD oraz 100% w grupie QIV-SD
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	1. Pomiar punktów końcowych opierał się na wynikach pomiaru miana przeciwciał w teście hamowania hemaglutynacji przed i po szczepieniu 2. Oceniano częstość występowania reakcji spodziewanych ( <i>solicited</i> ) o znanym związku ze szczepieniem w ciągu 7 dni oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych spontanicznie w ciągu 28 dni
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru w obu grupach była identyczna

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Personel odpowiedzialny za analizę danych nie były świadome interwencji stosowanej u pacjenta
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ocenę przeprowadzono zgodnie z ustalonym wcześniej protokołem badania
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Ocenę przeprowadzono zgodnie z założeniami protokołu
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Ocenę przeprowadzono zgodnie z założeniami protokołu
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

### 18.2.1.3 Badanie Sanchez 2020

Wykres 55. Szczegółowa ocena ROB2 badania Sanchez 2020

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	Sanchez 2020	
Oceniane porównanie	QIV-HD vs QIV-SD	
Oceniany punkt końcowy	1. Ocena immunogenności 2. Ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa pacjentów z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS), z listą wygenerowanych komputerowo kodów randomizacji; kohorta 1: randomizacja do grup w stosunku 1:1; kohorta 2: randomizacja do grup w stosunku 1:1:1, czynniki stratyfikacji: wiek (<75 vs ≥75), płeć, ośrodek

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki wyjściowe pacjentów dotyczące rasy, wieku, płci i BMI były podobne w obu analizowanych grupach, odnotowano różnice w odsetkach pacjentów zaszczepionych przeciw grypie w poprzednim roku: QIV-HD IM - 16,7%, QIV-HD SC - 31,7%, QIV-SD - 30,9%
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie, obejmujące pacjentów. Podano informację, że na czas szczepienia pacjenci mieli zasłonięte oczy w celu uniemożliwienia zidentyfikowania podawanej szczepionki
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Jedynie personel wykonujący szczepienia był świadomy stosowanej interwencji (utrzymanie zaślepienia nie było możliwe z powodu różnic w objętości stosowanych szczepionek), jednak podano, że osoby te nie brały udziału w innych czynnościach w badaniu. Zaślepienie obejmowało pozostały personel badania.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	1. Częściowo nie 2. Tak	1. Immunogenność oceniano zgodnie z podejściem "per protocol". Analizowaną populację stanowili pacjenci, którzy otrzymali szczepienie oraz dla których dostępna była próbka krwi po szczepieniu. Jednego pacjenta wykluczono z analizy z powodu stosowania leczenia niedozwolonego w badaniu 2. Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów zaszczepionych, stanowiących 100% pacjentów poddanych randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	1. Częściowo nie 2. -	1. Z analizy wykluczono tylko jednego pacjenta z powodu stosowania leczenia niedozwolonego w badaniu - stanowiło to 1,8% grupy QIV-SD 2. brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	1. Ocenę immunogenności przeprowadzono w populacji pacjentów zaszczepionych, dla których dostępna była próbka krwi po szczepieniu, odsetki pacjentów uwzględnionych w analizie wynosiły 100% w grupie QIV-HD IM, 100% w grupie QIV-HD SC oraz 98,2% w grupie QIV-SD, jeden pacjent w grupie QIV-SD został wykluczony z analizy z powodu otrzymania leczenia niedozwolonego w badaniu 2. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów zaszczepionych, odsetki

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		pacjentów uwzględnionych w analizie wynosiły 100% we wszystkich grupach
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	1. Pomiar punktów końcowych opierał się na wynikach pomiaru miana przeciwciał w teście hamowania hemaglutynacji przed i po szczepieniu 2. Oceniano częstość występowania reakcji spodziewanych ( <i>solicited</i> ) o znanym związku ze szczepieniem w ciągu 7 dni oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych spontanicznie w ciągu 28 dni (dla oceny SAEs okres obserwacji wydłużono do 6 miesięcy).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru w obu grupach była identyczna
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Personel odpowiedzialny za analizę danych nie był świadome interwencji stosowanej u pacjenta
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ocenę przeprowadzono zgodnie z ustalonym wcześniej protokołem badania
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Ocenę przeprowadzono zgodnie z założeniami protokołu
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Ocenę przeprowadzono zgodnie z założeniami protokołu
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

### 18.2.1.4 Badanie Sanchez 2023

Wykres 56. Szczegółowa ocena ROB2 badania Sanchez 2023

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	Sanchez 2023	
Oceniane porównanie	QIV-HD vs QIV-SD	
Oceniany punkt końcowy	1. Ocena immunogenności 2. Ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa pacjentów z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS) w stosunku 1:1, czynniki stratyfikacji: wiek, ośrodek
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbalansowane pomiędzy grupami
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie, obejmujące pacjentów. Podano informację, że na czas szczepienia pacjenci mieli zasłonięte oczy w celu uniemożliwienia zidentyfikowania podawanej szczepionki
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Jedynie personel wykonujący szczepienia był świadomy stosowanej interwencji (utrzymanie zaślepienia nie było możliwe z powodu różnic w objętości stosowanych szczepionek), jednak podano, że osoby te nie brały udziału w innych czynnościach w badaniu. zaślepienie obejmowało pozostały personel badania.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	1. Częściowo tak 2. Tak	1. Immunogenność oceniano w populacji pacjentów, którzy otrzymali szczepienie oraz dla których dostępna była próbka krwi po szczepieniu. Z uwagi na specyfikę ocenianych punktów końcowych opierających się na wynikach pomiaru próbki krwi, w tej sytuacji należy uznać tę metodę analizy za poprawną. Brak uwzględnienia pacjentów w analizie wyników z braku wyniku

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		2. Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów zaszczepionych, stanowiących 100% pacjentów poddanych randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	1. Ocenę immunogenności przeprowadzono w populacji pacjentów zaszczepionych, dla których dostępna była próbka krwi po szczepieniu, odsetki pacjentów uwzględnionych w analizie wynosiły 99,9% w grupie QIV-HD oraz 99,6% w grupie QIV-SD, pacjenci przedwcześnie zakończyli udział w badaniu z powodu decyzji pacjenta lub AEs 2. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów zaszczepionych, odsetki pacjentów uwzględnionych w analizie wynosiły 100% w obu analizowanych grupach
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	1. Pomiar punktów końcowych opierał się na wynikach pomiaru miana przeciwciał w teście hamowania hemaglutynacji przed i po szczepieniu 2. Oceniano częstość występowania reakcji spodziewanych (solicited) o znanym związku ze szczepieniem w ciągu 7 dni oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych spontanicznie w ciągu 28 dni
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru w obu grupach była identyczna
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Personel odpowiedzialny za analizę danych nie był świadomy interwencji stosowanej u pacjenta
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ocenę przeprowadzono zgodnie z ustalonym wcześniej protokołem badania
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów	Nie	Ocenę przeprowadzono zgodnie z założeniami protokołu

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Ocenę przeprowadzono zgodnie z założeniami protokołu
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

## 18.2.2 Badania porównujące skuteczność kliniczną QIV-HD vs QIV-SD

### 18.2.2.1 Badanie DANFLU-1

Tabela 88. Szczegółowa ocena ROB2 badania DANFLU-1.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		DANFLU-1
Oceniane porównanie		QIV-HD vs QIV-SD
Oceniany punkt końcowy		Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny Zgony z jakiegokolwiek przyczyny Ocena bezpieczeństwa (SAEs)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa do dwóch grup w stosunku 1:1, przeprowadzona centralnie przy pomocy systemu komputerowego
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja przeprowadzona centralnie przy pomocy systemu komputerowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wg autorów charakterystyki wyjściowe uczestników badania były zbalansowane pomiędzy grupami
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia uczestników
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia personelu medycznego



Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Jedynie pojedyncze osoby w obu grupach otrzymały szczepienie niezgodne z grupą, do której zostali przypisani w procesie randomizacji (3 osoby w grupie QIV-HD i 6 osób w grupie QIV-SD). Odnutowano także wycofanie pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu (brak poinformowania o udziale w badaniu i nieodebranie świadomej zgody) u 35 osób w grupie interwencji i 37 osób w grupie kontrolnej.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT, populacja pacjentów poddanych randomizacji, analizowanych zgodnie z grupą, do której przypisano ich podczas randomizacji Analiza ITT, populacja pacjentów poddanych randomizacji, analizowanych zgodnie z grupą, do której przypisano ich podczas randomizacji Analizę prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, analizowanych zgodnie z otrzymanym leczeniem.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocenę punktu końcowego prowadzono w populacji obejmującej 99,4% osób poddanych randomizacji, zarówno w grupie QIV-HD, jak i QIV-SD. Ocenę punktu końcowego prowadzono w populacji obejmującej 99,4% osób poddanych randomizacji, zarówno w grupie QIV-HD, jak i QIV-SD. Ocenę punktu końcowego prowadzono w populacji obejmującej 99,5% osób poddanych randomizacji w grupie QIV-HD, oraz 99,3% w grupie QIV-SD.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie Nie Częściowo nie	Ocenę hospitalizacji prowadzono na podstawie danych pochodzących z krajowego rejestru pacjentów w Danii. Ocenę zgonów prowadzono na podstawie danych pochodzących z krajowego rejestru w Danii.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		Ocenę prowadzono na podstawie danych pochodzących z krajowych rejestrów w Danii, zbierając informacje o zgonach oraz hospitalizacjach i innych rodzajach kontaktu z ochroną zdrowia. Taki sposób pomiaru danych powinien zebrać informacje o wszystkich ciężkich (serious) zdarzeniach niepożądanych, choć nie można w pełni wykluczyć pominięcia części zdarzeń przy takim sposobie zbierania danych.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie zastosowano zaślepienia osób oceniających interwencję.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie Nie Częściowo tak	Ocena występowania hospitalizacji na podstawie danych pochodzących z krajowego rejestru jest oceną obiektywną, w związku z czym wiedza o stosowanej interwencji nie powinna mieć wpływu na analizę danego punktu końcowego. Ocena zgonu jest oceną obiektywną, w związku z czym wiedza o stosowanej interwencji nie miała wpływu na analizę danego punktu końcowego. Część ocenianych zdarzeń odnotowanych w rejestrze stanowią zdarzenia, dla których ocena jest obiektywna. Jednak brak zaślepienia mógł mieć wpływ na ocenę zdarzeń niepożądanych oraz ich związku ze stosowaną interwencją.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	- - Częściowo nie	brak brak Z uwagi na charakter oceny opierający się na danych pochodzących z rejestrów (zgonu, hospitalizacje) wydaje się mało prawdopodobne, aby znajomość stosowanej interwencji miała wpływ na wynik oceny.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę przeprowadzono zgodnie z ustalonym protokołem i planem analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza była zgodna z ustalonym protokołem badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza była zgodna z ustalonym protokołem badania.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	<b>Ogółem</b>	
	Niskie	
	Niskie	
	Średnie	

## 18.2.3 Badania porównujące skuteczność kliniczną TIV-HD vs TIV-SD

### 18.2.3.1 Badanie *DiazGranados 2013*

Tabela 89. Szczegółowa ocena ROB2 badania *DiazGranados 2013*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	<b>Ogólne</b>	
Nazwa badania		<i>DiazGranados 2013</i>
Oceniane porównanie		TIV-HD vs TIV-SD
Oceniany punkt końcowy		Ocena występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej przez dowolny typ wirusa grypy, prezentująca się klinicznie jako choroba grypopodobna, definiowana protokołem
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
	<b>Proces randomizacji</b>	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa do dwóch grup (TIV-HD vs TIV-SD) w stosunku 2:1 przeprowadzona za pomocą systemu IWRS.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna przeprowadzona za pomocą systemu IWRS.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były podobne w obu analizowanych grupach.
	<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>	
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące uczestników badania.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące badaczy.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Przeprowadzono analizę zgodnie z podejściem ITT - w populacji obejmującej pacjentów, którzy otrzymali szczepienie.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W analizie przeprowadzonej zgodnie z podejściem ITT ocenianą populację stanowili pacjenci randomizowani, którzy otrzymali szczepienie. Odsetki osób uwzględnionych w analizie w obu grupach były wysokie: wynosiły 99,8% w grupie interwencji oraz 99,9% w grupie kontrolnej (wykluczono jedynie 10 osób w grupie interwencji oraz 4 osoby w grupie kontrolnej z powodu nieotrzymania szczepienia).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Potwierdzenie grypy opierało się na pomiarach laboratoryjnych (wynik hodowli lub PCR wymazu z gardła). Objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie grypy oceniano zgodnie z definicją choroby grypopodobnej określonej w protokole, obejmującą występowanie objawów z układu oddechowego oraz objawów ogólnoustrojowych. Obserwacja pod kątem występowania wymienionych objawów obejmowała nadzór aktywny (kontakt telefoniczny ze strony ośrodka 1 razy w tygodniu) oraz pasywny (kontakt ze strony uczestnika badania w sytuacji wystąpienia objawów oddechowych) i była prowadzona przez okres sezonu grypowego (do 30 kwietnia).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	W obu grupach zastosowano identyczne metody pomiaru punktu końcowego.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie zastosowane w badaniu obejmowało badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Ocena występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej przez dowolny typ wirusa grypy stanowiła drugorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu (zgodnie z planem analizy). Jednak z uwagi na przedwczesne zakończenie badania i brak odnotowanych przypadków wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (występowanie laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej przez dowolny typ/podtyp wirusa grypy antygenowo podobny do szczepu wirusa grypy uwzględnionego w ocenianej szczepionce) oceniany punkt końcowy stanowił główny wynik przedstawiony w badaniu, na podstawie którego możliwe było porównanie skuteczności klinicznej ocenianych szczepionek.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Ocena występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej przez dowolny typ wirusa grypy stanowiła drugorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu (zgodnie z planem analizy). Jednak z uwagi na przedwczesne zakończenie badania był to praktycznie jedyny punkt końcowy, dla którego odnotowano wystąpienie zdarzeń.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Ocena występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej przez dowolny typ wirusa grypy stanowiła drugorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu (zgodnie z planem analizy). Jednak z uwagi na przedwczesne zakończenie badania był to praktycznie jedyny punkt końcowy, dla którego odnotowano wystąpienie zdarzeń.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

### 18.2.3.2 Badanie *DiazGranados 2014*

Tabela 90. Szczegółowa ocena ROB2 badania *DiazGranados 2014*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>DiazGranados 2014</i>	
Oceniane porównanie	TIV-HD vs TIV-SD	
Oceniany punkt końcowy	Ocena występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej przez dowolny typ wirusa grypy, prezentująca się klinicznie jako choroba grypopodobna, definiowana protokołem (pierwszorzędowy punkt końcowy)	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		Ocena występowania hospitalizacji w ciągu 30 dni od wystąpienia laboratoryjnie potwierdzonej grypy wywołanej przez dowolny typ wirusa grypy, prezentującej się klinicznie jako choroba grypopodobna, definiowana protokołem, stanowiącej pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa do dwóch grup w stosunku 1:1 przeprowadzona za pomocą systemu IWRS, randomizacja została przeprowadzona dwukrotnie podczas badania (w każdym roku badania)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna przeprowadzona za pomocą systemu IWRS
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Nie odnotowano istotnych różnic w charakterystykach wyjściowych pomiędzy analizowanymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące uczestników badania.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące badaczy oraz personel ze strony sponsora. W protokole badania (suplement publikacji <i>DiazGranados 2014</i> ) próbę określono jako badanie ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem. Dopuszczano zniesienie zaślepienia wyłącznie osoby wykonującej szczepienie w sytuacji różnic w wyglądzie porównywanych interwencji, osoba ta powinna zostać wyłączona z pozostałych ocen i analiz prowadzonych w badaniu wykonywanych przez zaślepiiony personel. Jednak w głównej publikacji oraz publikacjach dodatkowych prezentujących wyniki przeprowadzonego badania próbę opisano jako podwójnie zaślepioną, nie odniesiono się do zniesienia zaślepienia osoby wykonującej szczepienie, podano, że zaślepienie obejmowało badaczy oraz personel badania ze strony sponsora.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W analizach zastosowano podejście ITT - ocenianą populację stanowili pacjenci, którzy otrzymali szczepienie, analizowani w grupach, do których zostali przypisani w procesie randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W analizie przeprowadzonej zgodnie z podejściem ITT uwzględniono pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali szczepienie. Jedynie 1 osoba w grupie interwencji oraz 5 osób w grupie kontrolnej w ogóle nie otrzymało szczepienia w badaniu. Ogółem w analizach uwzględniono >99,9% pacjentów poddanych randomizacji w obu grupach (15990/15991 osób poddanych randomizacji w grupie TIV-HD oraz 15993/15998 osób w grupie TIV-SD).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Potwierdzenie grypy opierało się na pomiarach laboratoryjnych (wynik hodowli lub PCR wymazu z gardła). W ocenie objawów klinicznych wskazujących na wystąpienie grypy definicja choroby grypopodobnej opierała się na kryteriach określonych w protokole, obejmującej występowanie objawów z układu oddechowego oraz objawów ogólnoustrojowych. Obserwacja pod kątem występowania wymienionych objawów obejmowała nadzór aktywny (kontakt telefoniczny ze strony ośrodka 1-2 razy w tygodniu) oraz pasywny (kontakt ze strony uczestnika badania w sytuacji wystąpienia objawów oddechowych) i była prowadzona przez okres sezonu grypowego (do 30 kwietnia).  Ocena występowania hospitalizacji stanowi obiektywny punkt końcowy. Potwierdzenie laboratoryjne grypy oraz występowanie objawów choroby grypopodobnej opierało się na kryteriach określonych w protokole.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	W obu grupach zastosowano identyczne metody pomiaru punktu końcowego.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie zastosowane w badaniu obejmowało badaczy. Sprecyzowano, że osoby odpowiedzialne za ocenę występowania objawów chorobowych (choroba układu oddechowego, choroba grypopodobna) objęto zaślepieniem.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę przeprowadzono zgodnie z ustalonym planem analizy, ostatecznie uzgodnionym przed odślepieniem analizowanych wyników.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza została przeprowadzona zgodnie z protokołem.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza została przeprowadzona zgodnie z protokołem.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

### 18.2.3.3 Badanie *Gravenstein 2017*

Tabela 91. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Gravenstein 2017*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Gravenstein 2017</i>	
Oceniane porównanie	TIV-HD vs TIV-SD	
Oceniany punkt końcowy	Hospitalizacje z powodu choroby układu oddechowego lub choroby grypopodobnej (populacja FFS) Hospitalizacje z powodu choroby układu oddechowego lub choroby grypopodobnej (populacja MDS)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		



Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna, przeprowadzona przez niezależnego statystyka z wykorzystaniem liczb generowanych komputerowo. Przeprowadzono randomizację w klastrach, a każdy dom opieki traktowano jako osobny klaster. Ośrodki randomizowano w stosunku 1:1 do dwóch grup wyodrębnionych w zależności od dawki szczepionki stosowanej u rezydentów (TIV-HD vs TIV-SD) oraz w stosunku 1:1 do grup wyróżnionych w zależności od dodatkowego szczepienia oferowanego personelowi (tak vs nie), prawdopodobieństwo przypisania do każdej z czterech grup było równe.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja przeprowadzona centralnie przez niezależnego statystyka, z wykorzystaniem liczb generowanych komputerowo.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Nie odnotowano istotnych różnic w charakterystykach wyjściowych uczestników badania pomiędzy analizowanymi grupami (zarówno w całkowitej populacji badania, jak i w podgrupie FFS).
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie zaślepiono uczestników badania z przyczyn etycznych i praktycznych.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie zaślepiono personelu włączonych domów opieki odpowiedzialnych za opiekę nad rezydentami oraz za ich zaszczepienie (z przyczyn etycznych oraz praktycznych).
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Tak	Ogółem odstępstwa od protokołu odnotowano w 7 ośrodkach: w 2 ośrodkach nie wykonano żadnych ocen wymaganych w badaniu, w 1 ośrodku tylko 3 rezydentów przebywało długoterminowo, w 3 ośrodkach nie zaszczepiono rezydentów szczepionkami dostarczonymi przez autorów badania, do 1 ośrodka przypisanego do grupy TIV-HD dostarczono szczepionki w standardowej dawce.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	Częściowo nie	Odsetki ośrodków, w których odnotowano odstępstwa od zaplanowanych interwencji były niskie, w związku z czym jest mało prawdopodobne, aby mogły mieć istotny wpływ na wynik.
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W ocenie zastosowano podejście ITT - wszystkich uczestników (rezydentów w wieku $\geq 65$ lat, przebywających we włączonych ośrodkach długoterminowo) uwzględniono w analizie (bez względu na to, czy rzeczywiście otrzymali szczepienie) i oceniano ich w grupie, do której zostali przypisani w procesie randomizacji. Analizę pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono w podgrupie całkowitej populacji badania - u osób ubezpieczonych w modelu płatności za usługę. Było to

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		związane z tym, że jedynie dla tych osób raportowano dane konieczne do analizy ocenianego punktu końcowego -główne rozpoznanie stanowiące przyczynę hospitalizacji. W analizowanej podgrupie, podobnie jak w populacji ogólnej, zastosowano podejście ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	<p>Po przeprowadzeniu randomizacji wykluczono 6 domów opieki (z 823 ośrodków poddanych randomizacji) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia lub niewykonania ocen wymaganych w badaniu. Analizy przeprowadzono zgodnie z podejściem ITT i uwzględniono wszystkich uczestników badania (rezydenci włączonych ośrodków spełniający kryteria selekcji). Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w populacji FFS (zgodnie z protokołem badania), w której, w przeprowadzonej analizie zastosowano podejście ITT i oceniano wszystkich uczestników włączonych do podgrupy FFS, zgodnie z grupą, do której zostali przypisani podczas randomizacji.</p> <p>Po przeprowadzeniu randomizacji wykluczono 6 domów opieki (z 823 ośrodków poddanych randomizacji) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia lub niewykonania ocen wymaganych w badaniu. Analizy przeprowadzono zgodnie z podejściem ITT i uwzględniono wszystkich uczestników badania (rezydenci włączonych ośrodków spełniający kryteria selekcji).</p>
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Dane dotyczące przebiegu hospitalizacji uczestnika (wraz z rozpoznaniem stanowiącym przyczynę przyjęcia do szpitala) pochodziły z dokumentacji prowadzonej dla każdej osoby ubezpieczonej w Medicare w modelu płatności za usługę (FFS). Oceniany punkt końcowy analizowano w populacji, w której taki rodzaj ubezpieczenia stanowił kryterium włączenia (podgrupa FFS), w związku z tym te dane były dostępne dla wszystkich ocenianych osób.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		Dane na temat zgonów uczestników badania pochodziły z dokumentacji prowadzonej dla wszystkich beneficjentów programu przez Medicare.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	W obu grupach zastosowano identyczne metody pomiaru punktu końcowego.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Analityków oceniających punkty końcowe objęto zaślepieniem, które utrzymywano do zakończenia analiz.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepienych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę przeprowadzono zgodnie z ustalonym planem analizy, ostatecznie uzgodnionym przed odślepieniem analizowanych wyników.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza została przeprowadzona zgodnie z protokołem.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza została przeprowadzona zgodnie z protokołem.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

### 18.2.3.4 Badanie *Gravenstein 2018*

Tabela 92. Szczegółowa ocena ROB2 badania *Gravenstein 2018*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>Gravenstein 2018</i>
Oceniane porównanie		TIV-HD vs TIV-SD
Oceniany punkt końcowy		Hospitalizacja (z dowolnej przyczyny) Zgony (w ośrodku)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa przeprowadzona przez niezależnego statystyka. Przeprowadzono randomizację w klastrach, a każdy dom opieki traktowano jako osobny klaster. Ośrodki randomizowano w stosunku 1:1 do grup TIV-HD vs TIV-SD. Włączone ośrodki randomizowano również w stosunku 1:1 do dwóch grup wyróżnionych w zależności od dodatkowego szczepienia oferowanego personelowi (tak vs nie).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja przeprowadzona centralnie, przez niezależnego statystyka.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo nie	W ocenie charakterystyk wyjściowych przeprowadzonej na poziomie uczestników badania większość analizowanych cech była zbalansowana pomiędzy grupami, jednak autorzy odnotowali częstsze występowanie niektórych chorób współistniejących w grupie TIV-HD (TIV-HD vs TIV-SD: niewydolność serca [22,2% vs 16,9%], astma, POChP, przewlekła choroba płuc [22,3% vs 17,1%], schyłkowa niewydolność nerek [7,7% vs 5,8%]). Ponadto, autorzy zwrócili uwagę na częstsze występowanie hospitalizacji przed okresem obserwacji w badaniu w grupie TIV-SD w porównaniu do TIV-HD (TIV-SD vs TIV-HD, 10,4% vs 8,4%). Jednak nie podano informacji, czy odnotowane różnice są istotne statystycznie. Autorzy oceniali również charakterystyki wyjściowe ośrodków włączonych do badania, nie odnotowali istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ocenianych parametrów, w tym odsetka rezydentów w wieku $\geq 65$ lat przebywających w ośrodku długoterminowo. Liczba włączonych ośrodków i rezydentów była niewielka, zdecydowanie poniżej liczby zaplanowanej przez autorów badania. W związku z powyższym oraz z prawidłowo przeprowadzoną randomizacją odnotowane różnice mogą być przypadkowe, nie wskazujące na zaburzenie procesu randomizacji.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie zaślepiono uczestników badania (w badaniu zastosowano pojedyncze zaślepienie, obejmujące badaczy).
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie zaślepiono personelu włączonych domów opieki odpowiedzialnych za opiekę nad rezydentami oraz za ich zaszczepienie (w badaniu zastosowano pojedyncze zaślepienie, obejmujące badaczy).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	Nie podano informacji, aby odnotowano odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W analizach na poziomie uczestników zastosowano podejście ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W analizie przeprowadzonej zgodnie z podejściem ITT uwzględniono wszystkich uczestników przypisanych do grup w procesie randomizacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena na podstawie danych odnotowanych w Minimalnym Zestawie Danych (MDS) prowadzonym dla każdego uczestnika badania. Implementacja narzędzia MDS stanowi standard postępowania u każdego rezydenta domu opieki w USA certyfikowanego przez Medicare (było to także w związku z tym kryterium włączenia ośrodka do badania).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	W obu grupach zastosowano identyczne metody pomiaru punktu końcowego.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Analityków oceniających punkty końcowe objęto zaślepieniem, które utrzymywano do zakończenia analiz.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		

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

## 18.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 18.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2022*).

Tabela 93. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
<b>Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji</b>	
2.1a <sup>^</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

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



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

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

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

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

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

Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 95. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

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

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

Tabela 96. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 97. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 98. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 99. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

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

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

### 18.3.2 Skala Jadad

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

Tabela 100. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

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

### 18.3.3 Skala NICE

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

Tabela 101. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

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

### 18.3.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 102. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

#### Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji\*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad\*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak\*
- nie

#### Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

### Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak\*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 103. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)\*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej\*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie\*
- brak opisu

**Czynniki zakłócające**

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ekspozycja**

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy\*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak\*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach\*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

**18.3.5 Skala AMSTAR 2**

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

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

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

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),



- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

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

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

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

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

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

Tabela 104. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

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

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

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

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

### 18.3.6 Skala ADL

Skala ADL (z ang. *Activities of Daily Living*) stanowi narzędzie wykorzystywane w ocenie statusu funkcjonalnego w życiu codziennym i opiera się na danych zbieranych obowiązkowo dla wszystkich rezydentów domów opieki w USA, tzw. Minimalnego Zestawu Danych (MDS, z ang. *Minimum Data Set*). Ocenie podlega zdolność do samodzielnego wykonywania podstawowych czynności życia codziennego, takich jak ubieranie się, jedzenie, higiena osobista, korzystanie z toalety, mobilność w łóżku, poruszanie się pomiędzy łóżkiem, krzesłem, wózkiem inwalidzkim i chodzenie pokoju i korytarzu. Dla każdej z ocenianych kategorii przyznawane jest od 0 (niezależność) do 4 punktów (całkowita zależność). Ogółem w skali można uzyskać od 0 do 28 punktów, a wyższy wynik wskazuje na większą zależność od personelu i gorsze funkcjonowanie codzienne (Gozalo 2012, Morris 1999).

Tabela 105. Skala ADL (z ang. *Activities of Daily Living*) (Gozalo 2012, Morris 1999).

Skala ADL
Punktacja

## Skala ADL

- 0 – Niezależność
- 1 – Nadzór
- 2 – Ograniczona pomoc
- 3 – Pomoc w szerokim zakresie
- 4 – Całkowita zależność

Kategoria oceny	Wynik punktowy
Ubieranie się	
Higiena osobista	
Korzystanie z toalety	
Chodzenie po pokoju i korytarzu	
Poruszanie się pomiędzy łóżkiem, krzesłem, wózkiem inwalidzkim	
Mobilność w łóżku	
Jedzenie	
<b>Razem</b>	

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

Tabela 106. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Chahine 2021</i>	<i>Comber 2023</i>	<i>Lee 2018</i>	<i>Lee 2021</i>	<i>Lee 2023</i>	<i>Leibovici Weissman 2021</i>	<i>Minozzi 2022</i>	<i>Wilkinson 2017</i>
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>							
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO PROSPERO.
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań.	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań.	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań.	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań.	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań.	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań.	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań.	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań.
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>							
NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Przeszukano następujące bazy danych: PubMed (2010-kwiecień 2020) i Google Scholar (2010-kwiecień 2020) oraz dodatkowo Centers for Disease Control and Prevention, informacje z ChPL i strony producentów; dodatkowo przeszukano referencje włączonych badań; uwzględniono tylko publikacje w języku angielskim.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health</i> i <i>The Cochrane Library</i> w dniach 26 września 2019 do 7 lutego 2020 r.; dodatkowo przeszukano referencje włączonych prób oraz szarą literaturę, próby nieopublikowane i badania w toku.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, <i>Web of Science</i> data-base w okresie do 1 marca 2018 r.; ograniczono się do publikacji przedstawiających badania z udziałem ludzi, opublikowanych w języku angielskim, dla których były publikacje pełnotekstowe.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, <i>Web of Science</i> data-base w okresie do 31 maja 2020 r.; ograniczono się do publikacji przedstawiających badania z udziałem ludzi, opublikowanych w języku angielskim, dla których były publikacje pełnotekstowe.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, <i>Web of Science</i> data-base w okresie do 30 kwietnia 2023 r.; ograniczono się do publikacji przedstawiających badania z udziałem ludzi, opublikowanych w języku angielskim, dla których były publikacje pełnotekstowe.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline; nie zastosowano ograniczeń czasowych ani językowych; w celu odnalezienia nieopublikowanych badań przeszukano referencje włączonych prób, odpowiednie konferencje naukowe, rejestry prób klinicznych oraz badania w toku.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline, Embase, The Cochrane Library w okresie 1991 r. do 15 grudnia 2020 r., dodatkowo przeszukano referencje istotnych publikacji, w tym wcześniej opublikowane przeglądy systematyczne.	Przeszukano następujące bazy danych: Medline, EMBASE, Cochrane Library, dodatkowo <i>World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform</i> i <i>ClinicalTrials.gov</i> oraz materiały konferencyjne z 5 ostatnich lat; nie zastosowano ograniczeń czasowych, językowych oraz na status publikacji.
<b>Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO



<i>Chahine 2021</i>	<i>Comber 2023</i>	<i>Lee 2018</i>	<i>Lee 2021</i>	<i>Lee 2023</i>	<i>Leibovici Weissman 2021</i>	<i>Minozzi 2022</i>	<i>Wilkinson 2017</i>
Nie podano takich informacji.		Nie podano takich informacji.				Nie podano takich informacji.	
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]							
NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji.	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji.	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji.	SPEŁNIONO
Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań czytanych w pełnym tekście [pyt. 7]							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badania pierwotnym [pyt. 9], związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT:</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem <u>dla badań bez randomizacji:</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i> ) oraz doborem próby							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]							
nd.	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i> ) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]							
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

## 18.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Immunogenność i bezpieczeństwo szczepienia QIV-HD vs QIV-SD	
<b>Chen 2022</b>	Chen JY, Hsieh SM, Hwang SJ, Liu CS, Li X, Fournier M, Yeh TY, Yin JK, Samson SI. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in older adults in Taiwan: A phase III, randomized, multi-center study. <i>Vaccine</i> 2022; 40(45):6450-6454
<b>Pepin 2021</b>	Pepin S, Nicolas JF, Szymanski 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. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2021; 17(12):5475-5486
<b>Sanchez 2020</b>	Sanchez L, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Meng Y, Nakama T, Kato K, Pandey A, Chang LJ. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in Japanese adults ≥65 years of age: a randomized controlled clinical trial. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2020; 16(4):858-866
<b>Sanchez 2023</b>	Sanchez L, Nakama T, Nagai H, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Shrestha A, Pandey A, Chang LJ, De Bruijn I. Superior immunogenicity of high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine versus Standard-Dose vaccine in Japanese Adults ≥ 60 years of age: Results from a phase III, randomized clinical trial. <i>Vaccine</i> 2023; 41(15):2553-2561
Ocena skuteczności klinicznej (VE) QIV-HD vs QIV-SD	
<b>Johansen 2022</b>	Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Larsen CS, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Vestergaard LS, Valentiner-Branth P, Krause TG, Biering-Sørensen T. Feasibility of randomizing Danish citizens aged 65-79 years to high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in a pragmatic registry-based setting: rationale and design of the DANFLU-1 Trial. <i>Pilot Feasibility Stud</i> 2022; 8(1):87
<b>Johansen 2023</b>	Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Loiacono MM, Larsen CS, Jensen AMR, Landler NE, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Vestergaard LS, Valentiner-Branth P, Krause TG, Biering-Sørensen T. A Pragmatic Randomized Feasibility Trial of Influenza Vaccines. <i>NEJM Evidence</i> . 2023;2(2):EVIDoA2200206. doi:10.1056/EVIDoA2200206
Poszerzona ocena skuteczność klinicznej szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD – badania RCT	
<b>DiazGranados 2013</b>	DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. <i>Vaccine</i> 2013; 31(6):861-866
<b>DiazGranados 2014</b>	DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, Pollak R, Christoff J, Earl J, Landolfi V, Martin E, Gurunathan S, Nathan R, Greenberg DP, Tornieporth NG, Decker MD, Talbot HK. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. <i>N Engl J Med</i> 2014; 371(7):635-645
<b>DiazGranados 2015</b>	DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. <i>Vaccine</i> 2015; 33(36):4565-4571
<b>DiazGranados 2015a</b>	DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. <i>Vaccine</i> 2015; 33(38):4988-4993
<b>Gravenstein 2016</b>	Gravenstein S, Dahal R, Gozalo PL, Davidson HE, Han LF, Taljaard M, Mor V. A cluster randomized controlled trial comparing relative effectiveness of two licensed influenza vaccines in US nursing homes: Design and rationale. <i>Clin Trials</i> 2016; 13(3):264-274

- Gravenstein 2017** Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, Mor V. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(9):738-746
- Saade 2022** Saade EA, Abul Y, McConeghy K, Edward Davidson H, Han L, Joyce N, Canaday DH, Hsueh L, Bosco E, Gravenstein S. High-dose influenza vaccines for the prevention of hospitalization due to cardiovascular events in older adults in the nursing home: Post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. *Vaccine* 2022; 40(47):6700-6705
- Gravenstein 2018** Gravenstein S, Davidson HE, Han LF, Ogarek JA, Dahal R, Gozalo PL, Taljaard M, Mor V. Feasibility of a cluster-randomized influenza vaccination trial in U.S. nursing homes: Lessons learned. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):736-743

#### Poszerzona ocena skuteczność klinicznej szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD – badania RWE

- Balasubramani 2020** Balasubramani GK, Choi WS, Nowalk MP, Zimmerman RK, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ, Gaglani M, Murthy K, Jackson ML, Jackson LA, Chung JR, Spencer S, Fry AM, Patel M, Flannery B. Relative effectiveness of high dose versus standard dose influenza vaccines in older adult outpatients over four seasons, 2015-16 to 2018-19. *Vaccine* 2020; 38(42):6562-6569
- Izurieta 2015** Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, Franks R, Pratt D, Forshee RA, MaCurdy T, Worrall C, Howery AE, Kelman J. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(3):293-300
- Izurieta 2019** Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Chu S, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis* 2019; 220(8):1255-1264
- Machado 2021** Machado MAA, Moura CS, Abrahamowicz M, Ward BJ, Pilote L, Bernatsky S. Relative effectiveness of influenza vaccines in elderly persons in the United States, 2012/2013-2017/2018 seasons. *NPJ Vaccines* 2021; 6(1):108
- Miskulin 2018** Miskulin DC, Weiner DE, Tighiouart H, Lacson EK Jr, Meyer KB, Dad T, Manley HJ. High-Dose Seasonal Influenza Vaccine in Patients Undergoing Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(11):1703-1711
- Richardson 2015** Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB, Linkin DR. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. *Clin Infect Dis* 2015; 61(2):171-176
- Shay 2017** Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, Forshee RA, Foppa IM, Wernecke M, Lu Y, Ferdinands JM, Iyengar A, Fry AM, Worrall C, Izurieta HS. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012-2013 and 2013-2014. *J Infect Dis* 2017; 215(4):510-517
- Young-Xu 2018** Young-Xu Y, Van Aalst R, Mahmud SM, Rothman KJ, Snider JT, Westreich D, Mor V, Gravenstein S, Lee JKH, Thommes EW, Decker MD, Chit A. Relative Vaccine Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among Veterans Health Administration Patients. *J Infect Dis* 2018; 217(11):1718-1727
- Young-Xu 2019** Young-Xu Y, Snider JT, van Aalst R, Mahmud SM, Thommes EW, Lee JKH, Greenberg DP, Chit A. Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method. *Vaccine* 2019; 37(11):1484-1490
- Young-Xu 2020** Young-Xu Y, Thornton Snider J, Mahmud SM, Russo EM, Van Aalst R, Thommes EW, Lee JK, Chit A. High-dose influenza vaccination and mortality among predominantly male, white, senior veterans, United States, 2012/13 to 2014/15. *Euro Surveill* 2020; 25(19)

#### Poszerzona ocena bezpieczeństwa

- Gandhi-Banga 2023** Gandhi-Banga S, Wague S, Shrestha A, Syrkinina O, Talanova O, Nissilä M, Stuff K, Monfredo C. Enhanced passive safety surveillance of high-dose and standard-dose quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccines in Germany and Finland during the influenza season 2021/22. *Influenza Other Respir Viruses* 2023; 17(1):e13071
- Woo 2022** Woo EJ, Moro PL. Postmarketing safety surveillance of high-dose quadrivalent influenza vaccine: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Vaccine* 2022; 40(7):1026-1030

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

- Butler AM, Layton JB, Dharnidharka VR, Sahrman JM, Seamans MJ, Weber DJ, McGrath LJ. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccine Among Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2020; 75(1):72-83
- Butler AM, Layton JB, Krueger WS, Kshirsagar AV, McGrath LJ. Assessing Residual Bias in Estimating Influenza Vaccine Effectiveness: Comparison of High-dose Versus Standard-dose Vaccines. *Med Care* 2019; 57(1):73-78
- Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults  $\geq 65$  years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 2019; 37(39):5825-5834
- Chaves SS, Naeger S, Lounaci K, Zuo Y, Loiacono MM, Pilard Q, Nealon J, Genin M, Mahe C. High-dose influenza vaccine is associated with reduced mortality among older adults with breakthrough influenza even when there is poor vaccine-strain match. *Clin Infect Dis* 2023
- Couch RB, Winokur P, Brady R, Belshe R, Chen WH, Cate TR, Sigurdardottir B, Hooper A, Graham IL, Edelman R, He F, Nino D, Capellan J, Ruben FL. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine* 2007; 25(44):7656-7663
- DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Effect of Previous-Year Vaccination on the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of High-Dose Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis* 2016; 62(9):1092-1099
- DiazGranados CA, Saway W, Gouaux J, Baron M, Baker J, Denis M, Jordanov E, Landolfi V, Yau E. Safety and immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in adults 50-64 years of age. *Vaccine* 2015; 33(51):7188-7193
- Doyle JD, Beacham L, Martin ET, Talbot HK, Monto A, Gaglani M, Middleton DB, Silveira FP, Zimmerman RK, Alyanak E, Smith ER, Flannery BL, Rolfes M, Ferdinands JM. Relative and Absolute Effectiveness of High-Dose and Standard-Dose Influenza Vaccine Against Influenza-Related Hospitalization Among Older Adults-United States, 2015-2017. *Clin Infect Dis* 2021; 72(6):995-1003
- Dunning AJ, DiazGranados CA, Voloshin T, Hu B, Landolfi VA, Talbot HK. Correlates of Protection against Influenza in the Elderly: Results from an Influenza Vaccine Efficacy Trial. *Clin Vaccine Immunol* 2016; 23(3):228-235
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniono skuteczność kliniczną szczepienia (ryzyko zgonu, hospitalizacji) szczepionką TIV-HD pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat wymagających dializy w porównaniu do szczepienia o standardowej zawartości antygenów wirusa grypy - grupa kontrolna była jednak niejednorodna i obejmowała szczepionki trójwalentne (76,7%) oraz czterowalentne (23,3%)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniono śmiertelność pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat przed sezonem grypowym, u osób szczepionych szczepionką o zwiększonej zawartości antygenów w porównaniu do szczepienia o standardowej zawartości antygenów wirusa grypy
- Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją, w którym porównano czterowalentną szczepionkę o zwiększonej zawartości antygenów (QIV-HD), z trójwalentną szczepionką o standardowej zawartości antygenów - w niniejszej analizie oceniano porównanie szczepionek o tej samej wartości, więc badanie nie oceniało poszukiwanego komparatora
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniono skuteczność kliniczną szczepienia (ryzyko zgonu) szczepionką TIV-HD (Fluzone HD) pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, w porównaniu do szczepienia o standardowej zawartości antygenów wirusa grypy - grupa kontrolna była jednak niejednorodna i obejmowała szczepionki trójwalentne oraz czterowalentne
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD oraz TIV-SD, w którym oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo takiego szczepienia; w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania *DiazGranados 2014*: ocena wpływu szczepienia w pierwszym sezonie na efektywność szczepienia w drugim - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono pacjentów w wieku 50-64 lat, więc oceniana populacja uwzględniała chorych  $< 60$  lat, co było niezgodne z przyjętymi kryteriami włączenia
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniono skuteczność kliniczną szczepienia (ryzyko zgonu) szczepionką TIV-HD pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, w porównaniu do szczepienia o standardowej zawartości antygenów wirusa grypy - grupa kontrolna była jednak niejednorodna i obejmowała szczepionki trójwalentne oraz czterowalentne
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania *DiazGranados 2014*: szczegółowa analiza immunogenności - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono

Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis* 2009; 200(2):172-180

Hollingsworth R, Palmu A, Pepin S, Dupuy M, Shrestha A, Jokinen J, Syrjänen R, Nealon J, Samson S, De Bruijn I. Effectiveness of the quadrivalent high-dose influenza vaccine for prevention of cardiovascular and respiratory events in people aged 65 years and above: Rationale and design of a real-world pragmatic randomized clinical trial. *Am Heart J* 2021; 237:54-61

Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. Relative Effectiveness of Influenza Vaccines Among the United States Elderly, 2018-2019. *J Infect Dis* 2020; 222(2):278-287

Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman JA, Forshee R, Qiang Y, Wernecke M, Ferdinands JM, Lu Y, Wei Y, Xu W, Lu M, Fry A, Pratt D, Shay DK. Statin Use and Risks of Influenza-Related Outcomes Among Older Adults Receiving Standard-Dose or High-Dose Influenza Vaccines Through Medicare During 2010-2015. *Clin Infect Dis* 2018; 67(3):378-387

Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, Pratt D, Wei Y, Chillarige Y, Wernecke M, MaCurdy TE, Forshee R. Comparative Effectiveness of Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Ages 65 Years and Older During the 2019-2020 Season. *Clin Infect Dis* 2021; 73(11):e4251-e4259

Kaka AS, Filice GA, Myllenbeck S, Nichol KL. Comparison of side effects of the 2015-2016 high-dose, inactivated, trivalent influenza vaccine and standard dose, inactivated, trivalent influenza vaccine in adults  $\geq 65$  years. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(1)

Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, Petersen NJ, Greenberg SB, Ruben F, Couch RB. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med* 2006; 166(10):1121-1127

Kim JH, Talbot HK, Mishina M, Zhu Y, Chen J, Cao W, Reber AJ, Griffin MR, Shay DK, Spencer SM, Sambhara S. High-dose influenza vaccine favors acute plasmablast responses rather than long-term cellular responses. *Vaccine* 2016; 34(38):4594-4601

Kunasekaran M, Moa A, Hooshmand E, Trent M, Poulos CJ, Chughtai AA, Heslop DJ, Raina MacIntyre C. Effectiveness estimates for enhanced trivalent influenza vaccines in an aged care summer outbreak. *Vaccine* 2022; 40(50):7170-7175

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, w którym oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo takiego szczepienia - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia jedynie założenia i metodykę pragmatycznego badania RCT (NCT04137887), mającego na celu porównanie szczepionek QIV-HD oraz QIV-SD w populacji starszych osób w Finlandii; z powodu pandemii COVID-19 badanie zostało przedwcześnie zakończone i nie opublikowano jego wyników

Nieodpowiedni komparator - badanie retrospektywne kohortowe, w którym porównano czterowalentną szczepionkę o standardowej zawartości antygeny (QIV-SD), z trójwalentną szczepionką adjuwantową (aTIV) i trójwalentną szczepionką o zwiększonej zawartości antygeny (TIV-HD); w badaniu podano informację o grupie osób otrzymujących również szczepionkę trójwalentną o standardowej zawartości antygeny (TIV-SD), ale nie przedstawiono wyników porównania z nią - w niniejszej analizie oceniano porównanie szczepionek o tej samej walentności, więc badanie nie oceniało poszukiwanego komparatora; nie ma wyników VE dla porównania HD vs SD trójwalentne

Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające wpływ stosowania leków z grupy statyn na efektywność szczepienia (standardowe szczepionki oraz te z wysoką dawką antygeny), badanie nie miało na celu porównania szczepionek - przedstawiono jedynie porównanie grup stosujących statyny lub nie

Nieodpowiedni komparator - badanie retrospektywne kohortowe, w którym porównano między sobą szczepionki przeciw grypie, m.in. czterowalentną szczepionkę o standardowej zawartości antygeny (QIV-SD) i trójwalentną szczepionką o zwiększonej zawartości antygeny (TIV-HD); w badaniu brak osób otrzymujących trójwalentną szczepionkę o standardowej zawartości antygeny (TIV-SD) - w niniejszej analizie oceniano porównanie szczepionek o tej samej walentności, więc badanie nie oceniało poszukiwanego komparatora; nie ma wyników VE dla porównania HD vs SD trójwalentne

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie retrospektywne typu *survey*, w którym oceniano bezpieczeństwo inaktywowanych szczepionek trójwalentnych o zwiększonej zawartości antygeny i o standardowej zawartości antygeny (TIV-HD vs TIV-SD) - w niniejszej analizie dla porównania TIV-HD vs TIV-SD prezentowano wyniki oceny skuteczności klinicznej, a wyniki bezpieczeństwa nie były prezentowane (ocena bezpieczeństwa w raporcie prezentowana była tylko dla szczepionek czterowalentnych)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD oraz TIV-SD, w którym oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo takiego szczepienia - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD oraz TIV-SD, w którym oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo takiego szczepienia - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono

Nieodpowiednia interwencja - badanie przedstawia porównanie skuteczności wzmocnionych szczepionek (trójwalentna szczepionka o zwiększonej zawartości antygeny, trójwalentna szczepionka adjuwantowa) ze standardową czterowalentną szczepionką wśród osób pozostających w domu opieki społecznej w czasie letniej epidemii grypy w 2019 roku w Australii, a więc stosowano formułę szczepionki dla półkuli południowej; dodatkowo w porównaniu nie występował komparator uwzględniany w niniejszej analizie (brak porównania QIV-HD vs QIV-SD lub TIV-HD vs TIV-SD)

- Layton JB, McGrath LJ, Sahrman JM, Ma Y, Dharnidharka VR, O'Neil C, Weber DJ, Butler AM. Comparative safety of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in patients with end-stage renal disease. *Vaccine* 2020; 38(33):5178-5186
- Li APY, Cohen CA, Leung NHL, Fang VJ, Gangappa S, Sambhara S, Levine MZ, Iuliano AD, Perera RAPM, Ip DKM, Peiris JSM, Thompson MG, Cowling BJ, Valkenburg SA. Immunogenicity of standard, high-dose, MF59-adjuvanted, and recombinant-HA seasonal influenza vaccination in older adults. *NPJ Vaccines* 2021; 6(1):25
- Loeb N, Andrew MK, Loeb M, Kuchel GA, Haynes L, McElhaney JE, Verschoor CP. Frailty is associated with increased hemagglutination-inhibition titers in a 4-year randomized trial comparing standard- and high-dose influenza vaccination. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7(5)
- Lu Y, Chillarige Y, Izurieta HS, Wei Y, Xu W, Lu M, Sung HM, Lindaas A, Wernecke M, Macurdy T, Kelman J, Forshee RA. Effect of Age on Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Aged  $\geq 65$  Years. *J Infect Dis* 2019; 220(9):1511-1520
- Madaras-Kelly K, Remington R, Hruza H, Xu D. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines in Preventing Postinfluenza Deaths. *J Infect Dis* 2018; 218(2):336-337
- McElhaney JE, Verschoor CP, Haynes L, Pawelec G, Loeb M, Andrew MK, Kuchel GA. Key Determinants of Cell-Mediated Immune Responses: A Randomized Trial of High Dose Vs. Standard Dose Split-Virus Influenza Vaccine in Older Adults. *Front Aging* 2021; 2
- McLean HQ, Levine MZ, King JP, Flannery B, Belongia EA. Serologic response to sequential vaccination with enhanced influenza vaccines: Open label randomized trial among adults aged 65-74 years. *Vaccine* 2021; 39(49):7146-7152
- Merani S, Kuchel GA, Kleppinger A, McElhaney JE. Influenza vaccine-mediated protection in older adults: Impact of influenza infection, cytomegalovirus serostatus and vaccine dosage. *Exp Gerontol* 2018; 107:116-125
- Miskulin D, Weiner DE, Manley HJ. High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2020; 75(3):456
- Mombelli M, Neofytos D, Huynh-Do U, Sánchez-Céspedes J, Stampf S, Golshayan D, Dahdal S, Stirnimann G, Schnyder A, Garzoni C, Venzin R M, Magenta L, Schönenberger M, Walti L, Hirzel C, Munting A, Dickmann M, Koller M, Aubert J D, Steiger J, Pascual M, Mueller T F, Schuurmans M, Berger C, Binet I, Villard J, Mueller N J, Egli A, Cordero E, van Delden C, Manuel O. Immunogenicity of High-Dose vs. MF59-adjuvanted vs. Standard Influenza Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: The STOP-FLU trial. *Clin Infect Dis* 2023
- Moro PL, Arana J, Cano M, Menschik D, Yue X, Lewis P, Haber P, Martin D, Broder K. Postlicensure safety surveillance for high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis* 2019; 68(12):1915-1922
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano bezpieczeństwo szczepionek z wysoką zawartością antygeny w porównaniu ze standardowymi szczepionkami, niezależnie od typu (trójwalentne lub czterowalentne); ocenę wykonano w populacji pacjentów ze schyłkową chorobą nerek
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano różne rodzaje szczepionek (czterowalentną standardową, trójwalentną o zwiększonej dawce, trójwalentną adjuwantową, rekombinowaną czterowalentną); nie wykonano porównania szczepionek o zwiększonej zawartości antygeny ze szczepionkami o standardowej zawartości w obrębie tej samej liczby antygenów (tzn. QIV-HD vs QIV-SD lub TIV-HD vs TIV-SD)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, w którym oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo takiego szczepienia - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniono skuteczność kliniczną szczepienia (ryzyko hospitalizacji) szczepionką TIV-HD pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, w porównaniu do szczepienia o standardowej zawartości antygenów wirusa grypy - grupa kontrolna była jednak niejednorodna i obejmowała szczepionki trójwalentne oraz czterowalentne
- Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia (w formie listu do redakcji) wyniki badania rejestrowego autorów (udział poszczególnych rodzajów szczepień w ich ośrodku) oraz dyskusję z wynikami badania klinicznego, w którym porównywano szczepionki o zwiększonej zawartości antygeny ze standardowymi szczepionkami; autorzy sami nie prowadzili porównawczej oceny szczepionek
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, w którym oceniano immunogenność takiego szczepienia - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono
- Nieodpowiedni komparator - badanie RCT oceniające immunogenność szczepionek trójwalentnych przeciw grypie po dwóch sezonach szczepień (o standardowej zawartości antygeny, o zwiększonej zawartości antygeny i adjuwantowej); w badaniu pacjenci otrzymujący w pierwszym sezonie szczepionkę HD lub adjuwantową, w kolejnym sezonie otrzymywali taką samą szczepionkę, a pacjenci otrzymujący w pierwszym sezonie szczepionkę SD w kolejnym otrzymywali szczepionkę HD lub adjuwantową; ocena immunogenności wykonywana była po drugim sezonie szczepienia, brak jest więc wyników porównania szczepionki TIV-HD vs TIV-SD
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, w którym oceniano immunogenność takiego szczepienia - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono
- Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia (w formie listu do redakcji) polemikę autorów z wynikami badania innego zespołu odnośnie skuteczności szczepienia szczepionką z wysoką zawartością antygeny pacjentów wymagających dializy (wyniki badania autorów polemiki opublikowano w innej pracy)
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono pacjentów w wieku 18 lat lub więcej i nie wykonano osobnej analizy w populacji pacjentów w wieku 60 lat lub więcej, stanowiącej populację docelową niniejszej analizy
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie porównujące szczepionki TIV-HD vs TIV-SD w zakresie bezpieczeństwa ich stosowania (na podstawie danych z systemu VAERS) - w przypadku badań

- System, 1 July 2010-31 December 2010. *Clin Infect Dis* 2012; 54(11):1608-1614
- Nace DA, Lin CJ, Ross TM, Saracco S, Churilla RM, Zimmerman RK. Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities. *J Infect Dis* 2015; 211(12):1915-1924
- Paudel M, Mahmud S, Buikema A, Korner S, Van Voorhis D, Brekke L, Chit A. Relative vaccine efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in preventing probable influenza in a Medicare Fee-for-Service population. *Vaccine* 2020; 38(29):4548-4556
- Pelton SI, Divino V, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, Krishnarajah G, Postma MJ. Evaluating the Relative Vaccine Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine Compared to High-Dose Trivalent and Other Egg-Based Influenza Vaccines among Older Adults in the US during the 2017-2018 Influenza Season. *Vaccines (Basel)* 2020; 8(3)
- Picard E, Armstrong S, Andrew MK, Haynes L, Loeb M, Pawelec G, Kuchel GA, McElhaney JE, Verschoor CP. Markers of systemic inflammation are positively associated with influenza vaccine antibody responses with a possible role for ILT2(+)CD57(+) NK-cells. *Immun Ageing* 2022; 19(1):26
- Pilkinton MA, Nicholas KJ, Warren CM, Smith RM, Yoder SM, Talbot HK, Kalams SA. Greater activation of peripheral T follicular helper cells following high dose influenza vaccine in older adults forecasts seroconversion. *Vaccine* 2017; 35(2):329-336
- Robison SG, Thomas AR. Assessing the effectiveness of high-dose influenza vaccine in preventing hospitalization among seniors, and observations on the limitations of effectiveness study design. *Vaccine* 2018; 36(45):6683-6687
- Talbot HK, Dunning AJ, Robertson CA, Landolfi VA, Greenberg DP, DiazGranados CA. Gastrointestinal Events in High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine Recipients. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(6):ofy115
- Tsang P, Gorse GJ, Strout CB, Sperling M, Greenberg DP, Ozol-Godfrey A, DiazGranados C, Landolfi V. Immunogenicity and safety of Fluzone(®) intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults ≥65 years of age: a randomized, controlled, phase II trial. *Vaccine* 2014; 32(21):2507-2517
- Verschoor CP, Andrew MK, Loeb M, Pawelec G, Haynes L, Kuchel GA, McElhaney JE. Antibody and Cell-Mediated Immune Responses Are Correlates of Protection against Influenza Infection in Vaccinated Older Adults. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(1)
- Verschoor CP, Belsky DW, Andrew MK, Haynes L, Loeb M, Pawelec G, McElhaney JE, Kuchel GA. Advanced biological age is associated with improved antibody responses in older high-dose influenza vaccine recipients over four consecutive seasons. *Immun Ageing* 2022; 19(1):39
- oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, w którym oceniano immunogenność takiego szczepienia - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano efektywność szczepionek z wysoką zawartością antygeny w porównaniu ze standardowymi szczepionkami, stosowano szczepionki o różnej walentności, trójwalentne i czterowalentne, nie wiadomo czy porównanie dotyczyło szczepionek o tej samej walentności (prezentowano wyniki porównania ogółem HD vs SD)
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano szczepionkę adjuwantową trójwalentną (aTIV) ze szczepionkami TIV-SD, TIV-HD oraz QIV-SD; celem badania było porównanie szczepionki aTIV z pozostałymi i nie przedstawiono informacji o wzajemnej skuteczności szczepionek TIV-HD vs TIV-SD
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza w populacji pacjentów z badania RCT oceniającego porównanie szczepionek TIV-HD vs TIV-SD, w której ocenie poddano zmiany w biomarkarach stanu zapalnego i ich związek z odpowiedzią immunologiczną na szczepienie, u młodszych i starszych pacjentów; nie porównano szczepionek z kohorty młodszych i starszych pacjentów
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, w którym oceniano immunogenność takiego szczepienia - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniono skuteczność kliniczną szczepienia (ryzyko hospitalizacji) szczepionką HD pacjentów w wieku ≥65 lat, w porównaniu do szczepienia o standardowej zawartości antygenów wirusa grypy - nie wiadomo jednak, czy stosowano szczepionki trójwalentne lub czterowalentne, i czy porównanie dotyczyło szczepionek o tej samej walentności
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania *DiazGranados 2014*: analiza zdarzeń żołądkowo-jelitowych - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tej analizie nie przedstawiono
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, w którym oceniano immunogenność takiego szczepienia - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, w którym oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo takiego szczepienia - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, w którym porównywano markery biologiczne ze względu na płeć (kobiety, mężczyźni) - w przypadku badań oceniających szczepionki trójwalentne, poszukiwano oceny skuteczności klinicznej, której w tym badaniu nie przedstawiono

## 18.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

### Chahine 2021

Chahine EB. High-Dose Inactivated Influenza Vaccine Quadrivalent for Older Adults. *Ann Pharmacother* 2021; 55(1):89-97

- Comber 2023** Comber L, O Murchu E, Jordan K, Hawkshaw S, Marshall L, O'Neill M, Teljeur C, Ryan M, Carnahan A, Pérez Martín JJ, Robertson AH, Johansen K, de Jonge J, Krause T, Nicolay N, Nohynek H, Pavlopoulou I, Pebody R, Penttinen P, Soler-Soneira M, Wichmann O, Harrington P. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of high-dose seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals  $\geq 18$  years of age. *Rev Med Virol* 2023; 33(3):e2330
- Lee 2018** Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(5):435-443
- Lee 2021** Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021; 39 Suppl 1:A24-A35
- Lee 2023** Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X* 2023; 14:100327
- Leibovici Weissman 2021** Leibovici Weissman Y, Cooper L, Sternbach N, Ashkenazi-Hoffnung L, Yahav D. Clinical efficacy and safety of high dose trivalent influenza vaccine in adults and immunosuppressed populations - A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2021; 83(4):444-451
- Minozzi 2022** Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, Cereda D, Bonovas S, Pariani E, Moja L. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022; 46:101331
- Wilkinson 2017** Wilkinson K, Wei Y, Szwajczer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Mahmud SM. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017; 35(21):2775-2780

## 18.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, Schwarz TF. Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective - A systematic review of recently published literature on real-world data. *Vaccine* 2022; 40(22):2999-3008

Lai JJ, Lin C, Ho CL, Chen PH, Lee CH. Alternative-Dose versus Standard-Dose Trivalent Influenza Vaccines for Immunocompromised Patients: A Meta-Analysis of Randomised Control Trials. *J Clin Med* 2019; 8(5)

Ng TWY, Cowling BJ, Gao HZ, Thompson MG. Comparative Immunogenicity of Enhanced Seasonal Influenza Vaccines in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis* 2019; 219(10):1525-1535

Postma M, Fisman D, Giglio N, Márquez-Peláez S, Nguyen VH, Pugliese A, Ruiz-Aragón J, Uruña A, Mould-Quevedo J. Real-World Evidence in Cost-Effectiveness Analysis of Enhanced Influenza Vaccines in Adults  $\geq 65$  Years of Age: Literature Review and Expert Opinion. *Vaccines (Basel)* 2023; 11(6)

Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, Meng Y, Seet BT, Landolfi V, Greenberg D, Hollingsworth R.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający skuteczność adjuwantowych szczepionek trójwalentnych ze standardowymi szczepionkami lub szczepionkami wysokodawkowymi; nie oceniono porównania szczepionek wysokodawkowych ze szczepionkami standardowymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, mający na celu porównanie standardowych szczepionek trójwalentnych ze szczepionkami o alternatywnej zawartości antygenów u osób poddanych transplantacji lub chemioterapii - oceniono jedynie szczepionki trójwalentne, niezależnie od wieku pacjentów

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniono immunogenność wzmocnionych szczepionek (adjuwantowe, wysokodawkowe) trójwalentnych, w porównaniu ze sobą oraz ze standardową szczepionką; brak oddzielnych wyników oceny immunogenności wysokodawkowych szczepionek czterowalentnych; w opracowaniu nie uwzględniono oceny skuteczności klinicznej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opracowań ekonomicznych - w ramach analizy nie badano skuteczności klinicznej, immunogenności czy bezpieczeństwa szczepień, a jedynie użyteczności stanów zdrowia i efektywność kosztową szczepionek wysokodawkowych w porównaniu ze standardowymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniono immunogenność wysokodawkowych szczepionek



Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18(3):295-308

Wells C, Grobelna A. CADTH RAPID RESPONSE REPORT: SUMMARY WITH CRITICAL APPRAISAL High Dose Influenza Vaccine for Adults: A Review of Clinical Effectiveness, CostEffectiveness, and Guidelines. CADTH 2019

trójwalentnych w porównaniu ze standardową szczepionką; w opracowaniu nie uwzględniono oceny skuteczności klinicznej; w opracowaniu nie oceniano immunogenności szczepionek czterowalentnych wysokodawkowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny oceniający wysokodawkowe szczepionki przeciw grypie w populacji dorosłych; brak oceny skuteczności, jedynie immunogenność i bezpieczeństwo porównania TIV-HD vs TIV-SD

## 18.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 16 października 2023 roku.

Tabela 107. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	influenza vaccine[all] OR influenza vaccines[nm] OR influenza vaccines[mh]	42388
2	influenza vaccination[all]	10894
3	(antiinfluenza[all] OR anti-influenza[all]) AND vaccination[all]	907
4	"high dosage"[all] OR "high-dose"[all]	124759
5	#1 OR #2 OR #3	44050
6	#5 AND #4	463

Tabela 108. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'influenza vaccine'/exp AND [embase]/lim	38533
2	'influenza vaccination'/exp AND [embase]/lim	20689
3	(antiinfluenza OR 'anti influenza') AND 'vaccination'/exp AND [embase]/lim	439
4	('high-dose' OR 'high dosage') AND [embase]/lim	177972
5	#1 OR #2 OR #3	44331
6	#4 AND #5	578

Tabela 109. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	influenza vaccine OR [mh "influenza vaccines"]	4906
2	influenza vaccination	3832
3	(antiinfluenza or anti-influenza) and vaccination	80
4	"high dosage" OR "high-dose"	28959
5	#1 OR #2 OR #3	5393
6	#5 AND #4	298

## 18.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 18.10.1 Badania wykorzystane w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda: QIV-HD vs QIV-SD

#### 18.10.1.1 Badanie *Pepin 2021*

Tabela 110. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Pepin 2021*.

Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą
<b>Zaślepienie</b>	Zmodyfikowane podwójne zaślepienie – nie zaślepiono personelu wykonującego szczepienia, zaślepiono uczestników, personel laboratoryjny analizujący próbki krwi, personel odpowiedzialny za ocenę oraz zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa
<b>Skala Jadad</b>	5/5 (R2;B2;W1) <b>Klasyfikacja AOTMiT</b> II A
<b>Liczba ośrodków</b>	17 ośrodków w Europie, w tym 4 w Polsce <b>Sponsor</b> Sanofi Pasteur
<b>Okres obserwacji</b>	Czas trwania aktywnej fazy wynosił 28 dni. Całkowity okres obserwacji obejmujący <i>follow-up</i> , w którym oceniano wybrane punkty końcowe bezpieczeństwa trwał 6 miesięcy. Czas trwania badania wynosił łącznie 222 dni, a okres <i>follow-up</i> – 194 dni.
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	We wszystkich testach przyjęto jednostronny poziom istotności = 0,025. Przy porównania stosunku GMT pomiędzy grupami jako dolną granicę przedziału ufności pozwalającą na wykazanie wyższości QIV-HD nad QIV-SD przyjęto 1. Przyjęto następujące założenia: stosunek GMT dla wszystkich szczepów – 1,5, odchylenie standardowe (SD) dla mian przeciwciał przekształconych na logarytmy 0,5 dla dwóch szczepów oraz 0,6 dla pozostałych dwóch szczepów, wypadnięcie 5% uczestników z analizowanej populacji. Na podstawie przeprowadzonych symulacji, przy przyjętych założeniach, oszacowano, że w celu osiągnięcia mocy statystycznej 90% w wykrywaniu pierwszorzędowego punktu końcowego do badania należy włączyć 1540 uczestników (770 w wieku 60-64 lat i 770 w wieku $\geq$ 65 lat).
<b>Analiza statystyczna</b>	W analizie immunogenności zastosowano podejście <i>superiority</i> . Porównywano średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) po szczepieniu pomiędzy grupami dla każdego szczepu w odpowiednich podgrupach wiekowych (test jednostronny, błąd typu I = 0,025). Jako dolną granicę przedziału ufności pozwalającą na odrzucenie hipotezy zerowej i wykazanie wyższości QIV-HD nad QIV-SD przyjęto 1. Aby wykazać wyższość QIV-HD w danej grupie wiekowej wymagano odrzucenia hipotezy zerowej w analizie przeprowadzonej dla każdego z czterech szczepów. Wyniki punktów końcowych ocenianych w ramach analizy immunogenności i bezpieczeństwa przedstawiono osobno dla podgrup wiekowych, populacji ogólnej oraz grupy kontrolnej i badawczej. Przy konstruowaniu przedziałów ufności dla GMT oraz indywidualnych stosunków GMT przed i po szczepieniu wykorzystano przybliżenie rozkładem normalnym po przekształceniu analizowanych wartości na logarytmy. Przedziały ufności dla proporcji oszacowano w oparciu o metodę Cloppera-Pearsona. Analizę immunogenności przeprowadzono w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie i dla których dostępna była próbka krwi pobrana 28 dni po szczepieniu. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości zgodnie z regułą <i>per-protocol</i> . Bezpieczeństwo analizowano w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie.
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena średniego miana przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy mierzona w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym 28 dni po szczepieniu u uczestników w wieku 60-64 lat oraz <math>\geq</math> 65 lat</li> </ul>

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

**Pepin 2021 (NCT04024228, EudraCT: 2019-000655-14)**

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- Ocena immunogenności w podgrupach wiekowych, w populacji ogólnej oraz w grupie interwencji i w grupie kontrolnej: średnie miana przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy mierzone w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym przed i po szczepieniu, wielokrotność wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej, odsetek serokonwersji (definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał <10 przed szczepieniem i  $\geq 40$  po szczepieniu lub z mianem  $\geq 10$  przed szczepieniem z 4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu) oraz odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał  $\geq 40$  po szczepieniu)
- Ocena bezpieczeństwa w podgrupach wiekowych, w populacji ogólnej oraz w grupie interwencji i w grupie kontrolnej

**Interwencja i komparatory**

**Interwencja:** QIV-HD: inaktywowana czterowalentna wysokodawkowa szczepionka typu split (60  $\mu$ g hemaglutyniny na szczep) Fluzone® High-Dose Quadrivalent/Efluelda®, Sanofi Pasteur, Swiftwater, USA, pojedyncza dawka (0,7 ml) podawana domięśniowo

**Komparator:** QIV-SD: inaktywowana podjednostkowa czterowalentna szczepionka w standardowej dawce (15  $\mu$ g hemaglutyniny na szczep) Influvac™ Tetra, Mylan, Hatfield, UK, pojedyncza dawka podawana domięśniowo. Objętość dawki: 0,5 ml

Obie szczepionki zawierały szczepy zgodne z rekomendacjami WHO i UE na sezon 2019/2020 dla półkuli północnej:

- A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09-like strain (A/Brisbane/02/2018, IVR-190),
- A/Kansas/14/2017 (H3N2)-like strain (A/Kansas/14/2017, NYMCX-327),
- B/Colorado/06/2017-like strain (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A) (Victoria lineage),
- B/Phuket/3073/2013-like strain (B/Phuket/3073/2013, wild type) (Yamagata lineage)

**Populacja**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 60</math> lat</li> <li>▪ Brak szczepienia przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed szczepieniem w badaniu</li> <li>▪ Brak jakiegokolwiek szczepienia w ciągu 28 dni przed szczepieniem w badaniu</li> <li>▪ Zdolność do przestrzegania procedur określonych w protokole badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub mogące zajść w ciążę, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji</li> <li>▪ Otrzymanie immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>▪ Rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności lub leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>▪ Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę stosowaną w badaniu lub szczepionkę zawierającą te same substancje</li> <li>▪ Małopłytkowość lub zaburzeniami krzepnięcia krwi</li> <li>▪ Osoby z ograniczeniem wolności lub przebywające na oddziałach ratunkowych</li> <li>▪ Nadużywanie alkoholu lub innych substancji</li> <li>▪ Choroba przewlekła mogąca zakłócać udział w badaniu</li> <li>▪ Umiarkowana lub ciężka choroba o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z gorączką w dniu szczepienia</li> <li>▪ Osoby biorące bezpośredni udział w badaniu lub będące bliskimi członkami rodziny personelu badania</li> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym w czasie trwania badania</li> </ul>

Charakterystyka populacji ogólnej	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD)	Podgrupa wiekowa, n (%)		Dodatni wywiad w kierunku szczepień przeciw grypie, n (%)		
			60-64 lata	$\geq 65$ lat	01.09.2016 – 31.08.2017	01.09.2017 – 31.08.2018	Od 01.09.2018
<b>QIV-HD, N = 774</b>	389 (50,3%)	66,6 (5,82)	379 (49,0%)	395 (51,0%)	359 (46,4%)	390 (50,4%)	446 (57,6%)
<b>QIV-SD, N = 765</b>	375 (49,0%)	66,6 (6,11)	381 (49,8%)	384 (50,2%)	375 (49,0%)	398 (52,0%)	457 (59,7%)

**Efluelda**

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

## Pepin 2021 (NCT04024228, EudraCT: 2019-000655-14)

<b>Ogółem, N = 1539</b>	764 (49,6%)	66,6 (5,97)	760 (49,4%)	779 (50,6%)	734 (47,7%)	788 (51,2%)	903 (58,7%)	
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Oceniane charakterystyki wyjściowe były zbalansowane między grupą interwencji i grupą kontrolowaną, zarówno dla populacji ogólnej, jak i dla podgrup wiekowych (60-64 lata oraz ≥ 65 lat).							
Przeływ uczestników	Randomizacja	Otrzymanie szczepienia	Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu			Ukończenie aktywnej fazy badania	Analiza immunogenności <sup>1</sup>	Analiza bezpieczeństwa <sup>2</sup>
			Decyzja uczestnika	AEs	Odstępstwo od protokołu			
<b>QIV-HD</b>	774 (100%)	772 (99,7%)	3 (0,4%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	770 (99,5%)	769 (99,4%)	772 (99,7%)
<b>QIV-SD</b>	765 (100%)	761 (99,5%)	4 (0,5%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)	759 (99,2%)	758 (99,1%)	761 (99,5%)
<b>Ogółem</b>	1539 (100%)	1533 (99,6%)	7 (0,5%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)	1529 (99,4%)	1527 (99,2%)	1533 (99,6%)

1 w analizie immunogenności uwzględniono uczestników, którzy ukończyli aktywną fazę badania oraz dla których dostępna była próbka krwi pobrana w momencie zakończenia aktywnej fazy badania – 28 dni po szczepieniu;

2 bezpieczeństwo analizowano w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie.

## Wyniki

## Ocena immunogenności

Średnie miano przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy przed i po szczepieniu, wielokrotność wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej, odsetek serokonwersji oraz odsetek osób uzyskujących seroprotekcję przed i po szczepieniu (podgrupy wiekowe oraz populacja ogólna)

	60-64 lata		≥ 65 lata		Populacja ogólna (CT 2023)	
	QIV-HD, N = 377	QIV-SD, N = 377	QIV-HD, N = 392	QIV-SD, N = 381	QIV-HD, N = 769	QIV-SD, N = 758
Średnia geometryczna miana przeciwciał przed szczepieniem: GMT (95% CI)						
- A/H1N1	50,2 (42,7; 59,0) <sup>1</sup>	50 (42,6; 58,8)	47,1 (40,1; 55,2)	42,8 (36,6; 50,0)	48,6 (43,4; 54,4) <sup>8</sup>	46,2 (41,4; 51,7)
- A/H3N2	11,5 (10,4; 12,8) <sup>1</sup>	12,5 (11,2; 14,0)	15,2 (13,5; 17,1) <sup>3</sup>	13,5 (12,1; 15,0) <sup>6</sup>	13,3 (12,3; 14,4) <sup>9</sup>	13,0 (12,0; 14,1) <sup>11</sup>
- B Victoria	54,7 (47,4; 63,2)	68,7 (59,4; 79,5)	74,2 (64,3; 85,6) <sup>4</sup>	80,7 (70,1; 92,9) <sup>6</sup>	63,9 (57,7; 70,7) <sup>9</sup>	74,5 (67,3; 82,4) <sup>11</sup>
- B Yamagata	80,4 (68,6; 94,3)	93,2 (79,5; 109) <sup>2</sup>	99,7 (86,1; 115) <sup>5</sup>	100 (86,8; 115) <sup>6</sup>	89,7 (80,5; 99,9) <sup>10</sup>	96,6 (86,9; 107) <sup>12</sup>
Średnia geometryczna miana przeciwciał po szczepieniu: GMT (95% CI)						
- A/H1N1	471 (416; 533)	248(217; 283)	286 (250; 326)	162 (139; 190)	365 (333; 400)	200 (181; 222)
- A/H3N2	303 (262; 350) <sup>1</sup>	178 (154; 206)	324 (281; 374)	151 (129; 176)	313 (283; 347) <sup>8</sup>	164 (148; 182)
- B Victoria	497 (450; 548)	330 (297; 367)	405 (366; 447)	262 (236; 291)	447 (417; 480)	294 (272; 316)
- B Yamagata	766 (690; 849)	433 (391; 480)	536 (485; 592)	305 (274; 340)	638 (594; 686)	363 (337; 392)
Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu do wartości wyjściowej: GMTR (95% CI)						
- A/H1N1	9,36 (7,86; 11,1) <sup>1</sup>	4,96 (4,20; 5,85)	6,07 (5,22; 7,05)	3,8 (3,27; 4,41)	7,50 (6,68; 8,42) <sup>8</sup>	4,34 (3,88; 4,84)

Pepin 2021 (NCT04024228, EudraCT: 2019-000655-14)							
-	A/H3N2	26,2 (22,8; 30,2) <sup>1</sup>	14,2 (12,2; 16,6)	21,4 (18,6; 24,7) <sup>3</sup>	11,2 (9,66; 13,0) <sup>6</sup>	23,7 (21,4; 26,1) <sup>9</sup>	12,6 (11,3; 14,0) <sup>11</sup>
-	B Victoria	9,07 (7,84; 10,5)	4,8 (4,11; 5,60)	5,48 (4,78; 6,28) <sup>4</sup>	3,25 (2,83; 3,73) <sup>6</sup>	7,02 (6,34; 7,77) <sup>9</sup>	3,95 (3,56; 4,38) <sup>11</sup>
-	B Yamagata	9,52 (8,19; 11,1)	4,66 (4,03; 5,39) <sup>2</sup>	5,39 (4,72; 6,15) <sup>5</sup>	3,06 (2,70; 3,46) <sup>6</sup>	7,13 (6,44; 7,90) <sup>10</sup>	3,77 (3,42; 4,15) <sup>12</sup>
Odsetek serokonwersji (SCR): n (%) (95% CI)							
-	A/H1N1	250 (66,5%) (61,5; 71,2) <sup>1</sup>	156 (41,4%) (36,4; 46,5)	227 (57,9%) (52,8; 62,8)	141 (37,0%) (32,1; 42,1)	477* (62,1%) (58,6; 65,6) <sup>8</sup>	297* (39,2%) (35,7; 42,8)
-	A/H3N2	336 (89,4%) (85,8; 92,3) <sup>1</sup>	289 (76,7%) (72,1; 80,8)	340 (87,0%) (83,2; 90,1) <sup>3</sup>	273 (71,8%) (67,0; 76,3) <sup>6</sup>	676* (88,1%) (85,6; 90,3) <sup>9</sup>	562* (74,2%) (71,0; 77,3) <sup>11</sup>
-	B Victoria	257 (68,2%) (63,2; 72,8)	180 (47,7%) (42,6; 52,9)	222 (56,9%) (51,8; 61,9) <sup>4</sup>	132 (34,7%) (30,0; 39,8) <sup>6</sup>	479* (62,5%) (58,9; 65,9) <sup>9</sup>	312* (41,2%) (37,7; 44,8) <sup>11</sup>
-	B Yamagata	266 (70,6%) (65,7; 75,1)	182 (48,5%) (43,4; 53,7) <sup>2</sup>	214 (55,2%) (50,1; 60,2) <sup>5</sup>	132 (34,7%) (30,0; 39,8) <sup>6</sup>	480* (62,7%) (59,2; 66,2) <sup>10</sup>	314* (41,6%) (38,0; 45,2) <sup>12</sup>
Odsetek osób z ochronnym mianem przeciwciał (≥ 40) przed szczepieniem (SPR): n (%) (95% CI)							
-	A/H1N1	229 (60,9%) (55,8; 65,9)	234 (62,1%) (57,0; 67,0)	228 (58,2%) (53,1; 63,1)	216 (56,7%) (51,6; 61,7)	457 (59,4%)*	450 (59,4%)*
-	A/H3N2	59 (15,7%) (12,2; 19,8) <sup>1</sup>	66 (17,5%) (13,8; 21,7)	100 (25,6%) (21,3; 30,2) <sup>3</sup>	78 (20,5%) (16,6; 24,9) <sup>6</sup>	159 (20,7%)* <sup>9</sup>	144 (19,0%)* <sup>11</sup>
-	B Victoria	234 (62,1%) (57,0; 67,0)	264 (70,0%) (65,1; 74,6)	272 (69,7%) (64,9; 74,3) <sup>4</sup>	291 (76,6%) (72,0; 80,7) <sup>6</sup>	506 (66,0%)* <sup>9</sup>	555 (73,3%)* <sup>11</sup>
-	B Yamagata	260 (69,0%) (64,0; 73,6)	272 (72,5%) (67,7; 77,0) <sup>2</sup>	300 (77,3%) (72,8; 81,4) <sup>5</sup>	293 (77,1%) (72,5; 81,2) <sup>6</sup>	560 (73,2%)* <sup>10</sup>	565 (74,8%)* <sup>12</sup>
Odsetek osób z ochronnym mianem przeciwciał (≥ 40) po szczepieniu (SPR): n (%) (95% CI)							
-	A/H1N1	370 (98,1%) (96,2; 99,3)	348 (92,3%) (89,1; 94,8)	373 (95,2%) (92,5; 97,1)	322 (84,5%) (80,5; 88,0)	743* (96,6%) (95,1; 97,8)	670* (88,4%) (85,9; 90,6)
-	A/H3N2	357 (94,9%) (92,2; 96,9) <sup>1</sup>	336 (89,1%) (85,5; 92,1)	363 (92,6%) (89,5; 95,0)	319 (83,7%) (79,6; 87,3)	720* (93,8%) (91,8; 95,4) <sup>8</sup>	655* (86,4%) (83,8; 88,8)
-	B Victoria	377 (100%) (99,0; 100)	375 (99,5%) (98,1; 99,9)	388 (99,0%) (97,4; 99,7)	377 (99,0%) (97,3; 99,7)	765* (99,5%) (98,7; 99,9)	752* (99,2%) (98,3; 99,7)
-	B Yamagata	376 (99,7%) (98,5; 100)	375 (99,5%) (98,1; 99,9)	389 (99,2%) (97,8; 99,8)	370 (97,1%) (94,9; 98,6)	765* (99,5%) (98,7; 99,9)	745* (98,3%) (97,1; 99,1)
Odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 10 wyjściowo: n (%) (95% CI)							
-	A/H1N1	305 (81,1%) (76,8; 84,9) <sup>1</sup>	305 (80,9%) (76,6; 84,7)	314 (80,1%) (75,8; 83,9)	311 (81,6%) (77,4; 85,4)	619 (80,6%)*	616 (81,3%)*
-	A/H3N2	196 (52,1%) (46,9; 57,3)	219 (58,1%) (52,9; 63,1)	240 (61,4%) (56,4; 66,2) <sup>3</sup>	222 (58,4%) (53,3; 63,4) <sup>6</sup>	436 (56,8%)*	441 (58,3%)*
-	B Victoria	338 (89,7%) (86,1; 92,5)	344 (91,2%) (87,9; 93,9)	360 (92,3%) (89,2; 94,8) <sup>4</sup>	347 (91,3%) (88,0; 93,9) <sup>6</sup>	698 (91,0%)*	691 (91,3%)*
-	B Yamagata	341 (90,5%) (87,0; 93,2)	341 (90,9%) (87,6; 93,6) <sup>2</sup>	359 (92,5%) (89,4; 94,9) <sup>5</sup>	354 (93,2%) (90,1; 95,5) <sup>6</sup>	700 (91,5%)*	695 (92,1%)*

**Pepin 2021 (NCT04024228, EudraCT: 2019-000655-14)**

- 1 N = 376;
- 2 N = 375;
- 3 N = 391;
- 4 N = 390;
- 5 N = 388;
- 6 N = 380
- 7 N = 370;
- 8 N = 768;
- 9 N = 767;
- 10 N = 765;
- 11 N = 757;
- 12 N = 755.

Porównanie różnic w odpowiedzi immunologicznej wywoływanej przez szczepienie pomiędzy grupą interwencji (QIV-HD) i grupą kontrolną (QIV-SD) (podgrupy wiekowe i populacja ogólna)

	60-64 lata	≥ 65 lat	Populacja ogólna
Stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami QIV-HD vs QIV-SD (95% CI)			
- A/H1N1	1,90 (1,58; 2,28)	1,76 (1,44; 2,15)	1,83 (1,59; 2,09)*
- A/H3N2	1,70 (1,38; 2,08)	2,15 (1,74; 2,65)	1,91 (1,65; 2,21)*
- B Victoria	1,51 (1,30; 1,74)	1,55 (1,34; 1,79)	1,52 (1,37; 1,69)*
- B Yamagata	1,77 (1,53; 2,04)	1,76 (1,52; 2,03)	1,76 (1,58; 1,95)*

**Ocena bezpieczeństwa**

Reakcje spodziewane (solicited)<sup>1</sup> – raportowane do 7 dni po szczepieniu (populacja ogólna)

	Populacja ogólna (CT 2023), n (%)	
	QIV-HD, N = 770 (CT 2023)	QIV-SD, N = 759 (CT 2023)
<b>Miejscowe</b>		
Ból	350 (45,5%)	159 (20,9%)
Zasinienie	12 (1,6%)	7 (0,9%)
Rumień	157 (20,4%)	85 (11,2%)
Stwardnienie	132 (17,1%)	64 (8,4%)
Obrzęk	140 (18,2%)	62 (8,2%)
<b>Ogólnoustrojowe</b>		
Ból mięśni	202 (26,2%)	93 (12,3%)
Ból głowy	184 (23,9%)	141 (18,6%)
Gorączka	18 (2,3%)	4 (0,5%)
Zmęczenie	164 (21,3%)	89 (11,7%)
Dreszcze	128 (16,6%)	54 (7,1%)

Niespodziewane (unsolicited) zdarzenia niepożądane<sup>2</sup> – raportowane do 28 dni<sup>3</sup> po szczepieniu (populacja ogólna)

	Populacja ogólna (CT 2023), n (%)	
	QIV-HD, N = 772	QIV-SD, N = 761
Niespodziewane AEs ogółem	190 (24,6%)	172 (22,6%)

## Pepin 2021 (NCT04024228, EudraCT: 2019-000655-14)

Natychmiastowe <sup>4</sup> AEs	2 (0,3%)	1 (0,1%)
Natychmiastowe reakcje niepożądane	2 (0,3%)*	0 (0,0%)*
Nie-ciężkie AEs	186 (24,1%)*	168 (22,1%)*
Nie-ciężkie reakcje niepożądane	51 (6,6%)*	39 (5,1%)*
Nie-ciężkie reakcje niepożądane w miejscu iniekcji	17 (2,2%)*	10 (1,3%)*
Nie-ciężkie ogólnoustrojowe AEs	174 (22,5%)*	162 (21,3%)*
Nie-ciężkie ogólnoustrojowe reakcje niepożądane	36 (4,7%)*	21 (2,8%)*
SAEs <sup>5</sup>	5 (2,2%) <sup>6</sup>	9 (2,8%) <sup>6</sup>
AESI <sup>7</sup>	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zgony	2 (0,26%) <sup>8</sup>	0 (0,00%)

- 1 reakcja spodziewana (*solicited*) została zdefiniowana jako oczekiwane zdarzenie niepożądane, którego charakter oraz czas wystąpienia były zgodne z warunkami wyszczególnionymi w CRB oraz które zostało uznane za związane z otrzymanym szczepieniem. Do spodziewanych reakcji miejscowych należały: ból, stwardnienie, zasinienie, rumień i obrzęk w miejscu wkłucia. Do spodziewanych reakcji ogólnoustrojowych należały: gorączka, ból mięśni, ból głowy, zmęczenie i dreszcze. (CT 2023)
- 2 zdarzenie niepożądane (AE) definiowano jako jakiegokolwiek niekorzystne zdarzenie medyczne odnotowane u uczestnika w trakcie badania, niemające związku przyczynowo skutkowego ze szczepieniem. AE niespodziewane (*unsolicited*) definiowano jako zdarzenie niepożądane niespełniające wyszczególnionych w CRB warunków dotyczących charakteru oraz czasu wystąpienia zdarzenia. (CT 2023)
- 3 okres obserwacji równy 28 dni dotyczył wszystkich niespodziewanych (*unsolicited*) zdarzeń niepożądanych. Okres *follow-up* wydłużony do 180 dni dotyczył jedynie obserwacji pod kątem AESI oraz SAEs.
- 4 natychmiastowe AE definiowano jako zdarzenie niepożądane odnotowane w czasie 30 minut po szczepieniu.
- 5 ciężkie (*serious*) zdarzenie niepożądane definiowano jako jakiegokolwiek niekorzystne zdarzenie medyczne powodujące śmierć, zagrożenie życia, wymagające hospitalizacji lub wydłużenia obecnej hospitalizacji, skutkujące trwałą lub istotną niepełnosprawnością, będące wrodzoną anomalią rozwojową lub inne istotne zdarzenie medyczne.
- 6 przedstawiono dane dla okresu obserwacji równego 28 dni, obliczone na podstawie przedstawionych w publikacji wyników dla podgrup wiekowych (60-64 lata oraz  $\geq 65$  lat). Autorzy podali informację, że dla okresu obserwacji równego 28 dni nie odnotowano zdarzeń uznanych jako związane ze szczepieniem. Na stronie *clinicaltrials.gov* podano dane dotyczące występowania SAEs dla okresu obserwacji równego 180 dni: QIV-HD vs QIV-SD: 17 (2,2%) vs 21 (2,8%). W publikacji podano informację, że dwa zdarzenia niepożądane odnotowane w dłuższym okresie obserwacji (równym 180 dni) zostały uznane przez badacza za związane ze szczepieniem. Był to jeden przypadek RZS oraz jeden przypadek nowotworu tarczycy.
- 7 do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI) zaliczono nowe rozpoznanie następujących zdarzeń: zespół Guillain-Barre, zapalenie mózgu i/lub rdzenia kręgowego, porażenie Bella, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie splotu ramiennego.
- 8 zgony odnotowane w trakcie badania nie zostały uznane za związane ze szczepieniem. Jeden uczestnik zmarł z powodu wypadku samochodowego, jeden z powodu sepsy pneumokokowej.

## Uwagi

- Randomizacja blokowa z wykorzystaniem IWRS w stosunku 1:1, czynniki stratyfikacji: wiek (60-64 vs  $\geq 65$  lat) oraz ośrodek,
- Zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie, Zniesiono zaślepienie personelu wykonującego szczepienie (z uwagi na różnice w objętości szczepionek podawanych w grupie interwencji i w grupie kontrolnej nie było możliwe utrzymanie zaślepienia podczas wykonywania szczepienia). Zaślepienie obejmowało: uczestników, personel laboratoryjny analizujący próbki krwi, personel odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa oraz zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa.
- Część danych (wyniki dla większości punktów końcowych ocenianych w ramach analizy immunogenności i bezpieczeństwa w populacji ogólnej) zaczerpnięto ze strony *clinicaltrials.gov* (CT 2023).



18.10.1.2 Badanie *Chen 2022*Tabela 111. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Chen 2022*.

Chen 2022 (NCT04537234)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	Zmodyfikowane podwójne zaślepienie – nie zaślepiono personelu wykonującego szczepienia z powodu różnic w objętości porównywanych szczepionek		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	4 ośrodki w Tajwanie	Sponsor	Sanofi
Okres obserwacji	Okres obserwacji wynosił 28 dni (+7 dni) dla oceny immunogenności oraz. 28 dni dla oceny bezpieczeństwa. Badanie przeprowadzono od listopada 2020 do lutego 2021.		
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano włączenie do badania 200 uczestników.		
Analiza statystyczna	<p>Analizy przeprowadzono z wykorzystaniem statystyk opisowych. Wyniki punktów końcowych ocenianych w ramach analizy immunogenności oraz bezpieczeństwa przedstawiono osobno dla grupy interwencji oraz grupy kontrolnej.</p> <p>Przeprowadzono analizę <i>post-hoc</i> skorygowaną o wyjściowe miana przeciwciał. Analizę przeprowadzono za pomocą modelu ANCOVA ze stosunkiem GMT jako czynnikiem badanym oraz GMT przed szczepieniem jako współzmienną.</p> <p>W analizie immunogenności uwzględniono wszystkich randomizowanych uczestników, którzy otrzymali szczepienie i dla których dostępna była próbka krwi po szczepieniu.</p> <p>W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich randomizowanych uczestników, którzy otrzymali szczepienie i dla których dostępne były jakiegokolwiek dane dotyczące bezpieczeństwa.</p>		
Punkty końcowe (CT 2023b)	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena średniego miana przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy mierzona w teście hamowania hemaglutyniny wykonanym przed szczepieniem oraz 28 dni (+7 dni) po szczepieniu</li> <li>• Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej</li> <li>• Odsetek serokonwersji definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał &lt; 10 wyjściowo i <math>\geq 40</math> po szczepieniu lub z mianem przeciwciał <math>\geq 10</math> wyjściowo z 4-krotnym wzrostem po szczepieniu</li> <li>• Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał <math>\geq 40</math> po szczepieniu</li> <li>• Ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<p><u>Interwencja:</u> QIV-HD: inaktywowana czterowalentna wysokodawkowa szczepionka (240 <math>\mu</math>g hemaglutyniny), pojedyncza dawka podawana domięśniowo. Objętość dawki: 0,7 ml.</p> <p>Szczepionka zawierała szczepy zgodne z rekomendacjami WHO/FDA/VRBPAC na sezon 2020/2021 dla półkuli północnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (A/H1N1),</li> <li>• A/Hong Kong/2671/2019 (A/H3N2),</li> <li>• B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage),</li> <li>• B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)</li> </ul>			

**Chen 2022 (NCT04537234)**

**Komparator:** QIV-SD: inaktywowana czterowalentna szczepionka w standardowej dawce (60 µg hemaglutyniny), licencjonowana produkowana lokalnie szczepionka, pojedyncza dawka podawana domięśniowo. Objętość dawki: 0,5 ml.

Szczepionka zawierała szczepy zgodne z rekomendacjami WHO na sezon 2020/2021 dla półkuli północnej:

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (A/H1N1),
- A/Hong Kong/2671/2019 (A/H3N2),
- B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage),
- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)

**Leczenie** towarzyszące o możliwym wpływie na ocenę immunogenności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji, wymagające raportowania podczas badania:

- kategoria 1: leki wpływające lub mogące mieć wpływ na ocenę bezpieczeństwa (np. leki przeciwgorączkowe, przeciwbólowe oraz NLPZ),
- kategoria 2: leki wpływające lub mogące mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną (np. inne szczepionki, krew i produkty krwiopochodne, klasy antybiotyków zakłócających przeprowadzone testy biologiczne, leki immunosupresyjne, leki immunomodulujące z właściwościami immunosupresyjnymi, leki antyproliferacyjne, w tym inhibitory syntezy DNA),
- kategoria 3: leki wpływające lub mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo oraz odpowiedź immunologiczną (np. kortykosteroidy),
- kategoria 4: statyny (np. atorwastatyna, rosuwastatyna, simwastatyna, fluwastatyna).

**Leczenie profilaktyczne** jakiegokolwiek leki wzięte dobrowolnie przed szczepieniem w celu zapobiegnięcia wystąpienia spodziewanych zdarzeń niepożądanych po szczepieniu.

Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq</math> 65 lat</li> <li>▪ Zdolność do odbywania wizyt i przestrzegania procedur określonych w protokole badania</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym – w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem oraz przez cały czas trwania badania</li> <li>▪ Przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem lub planowane przyjęcie innej szczepionki przed wizytą nr 2</li> <li>▪ Wcześniejsze szczepienie przeciw grypie – w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania (szczepionką ocenianą w badaniu lub inną)</li> <li>▪ Otrzymanie immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>▪ Rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności lub leczenie immunosupresyjne, takie jak chemioterapia przeciwnowotworowa lub radioterapia w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub długotrwałe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik stosowany przez <math>&gt; 2</math> następujące po sobie tygodnie w ciągu ostatnich 3 miesięcy)</li> <li>▪ Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę stosowaną w badaniu lub szczepionkę zawierającą te same substancje</li> <li>▪ Małopłytkowość, zaburzeniami krzepnięcia krwi lub stosowanie antykoagulantów stanowiące (wg opinii badacza) przeciwwskazanie do przyjęcia domięśniowej szczepionki</li> <li>▪ Osoby z ograniczeniem wolności lub przebywające na oddziałach ratunkowych, lub hospitalizowane bez zgody</li> <li>▪ Nadużywanie alkoholu, leków lub innych substancji mogące, w opinii badacza, zakłócać udział lub ukończenie badania</li> <li>▪ Umiarkowana lub ciężka choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z gorączką (temperatura <math>\geq</math> 38 stopni) w dniu szczepienia</li> <li>▪ Zespół Guillain-Barré w historii lub w rodzinie</li> <li>▪ Choroba nowotworowa lub nowotwór hematologiczny (z wyjątkiem miejscowego raka skóry lub gruczolu krokowego, stabilnego, niewymagającego leczenia w czasie szczepienia oraz uczestników z wywiadem w kierunku choroby nowotworowej, bez choroby przez <math>\geq</math> 5 lat)</li> <li>▪ Osoby biorące bezpośredni udział w badaniu lub będące bliskimi członkami rodziny personelu badania</li> </ul>

## Chen 2022 (NCT04537234)

Charakterystyka populacji	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD)	Rasa azjatycka, n (%)	Stosowanie leczenia w trakcie badania, n (%)	Szczepienie przeciw grypie w ostatnim roku, n (%)	Choroby współistniejące (≥ 1) w momencie włączenia do badania, n (%)
QIV-HD, N = 82	35 (42,7%)	71,5 (5,37)	82 (100%)	40 (48,8%)	57 (69,5%)	65 (79,3%)
QIV-SD, N = 83	37 (44,6%)	71,4 (5,71)	83 (100%)	33 (39,8%)	62 (74,7%)	60 (72,3%)

## Wyjściowe różnice między grupami

Charakterystyki wyjściowe były zbalansowane między grupami.

Przeływ chorych	Zaplanowano udział	Randomizacja	Wizyta nr 1 i zaszczepienie	Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu	Wizyta nr 2 i pobranie próbki krwi po szczepieniu	Ukończenie schematu szczepienia	Analiza immunogenności <sup>2</sup>	Analiza bezpieczeństwa <sup>3</sup>
QIV-HD	100	82 (100%)	82(100%)	2 (2,4%) <sup>1</sup>	80 (97,6%)	82 (100%)	80 (97,6%)	82 (100%)
QIV-SD	100	83 (100%)	83(100%)	0 (0,0%)	83 (100%)	83 (100%)	83 (100%)	83 (100%)
Ogółem	200	165 (100%)	165(100%)	2 (1,2%)	163 (98,8%)	165 (100%)	163 (98,8%)	165 (100%)

1 przedwczesne zakończenie udziału w badaniu przez dwie osoby było spowodowane decyzją uczestnika;

2 analizę immunogenności przeprowadzono w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie oraz dla których dostępna była próbka krwi pobrana po szczepieniu;

3 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie oraz dla których były dostępne jakiegokolwiek dane dotyczące bezpieczeństwa.

## Wyniki

## Ocena immunogenności

	QIV-HD, N = 80	QIV-SD, N = 83
Średnia geometryczna miana przeciwciał przed szczepieniem: GMT (95% CI)		
A/H1N1	23,6 (18,1; 30,6)	24,1 (18,5; 31,5)
A/H3N2	111 (78,4; 156)	169 (120; 238)
B Victoria	88,0 (66,7; 116)	98,2 (76,6; 126)
B Yamagata	149 (111; 199)	160 (121; 211)
Średnia geometryczna miana przeciwciał po szczepieniu: GMT (95% CI)		
A/H1N1	283 (221; 364)	109 (78,2; 151)
A/H3N2	643 (522; 791)	427 (324; 563)
B Victoria	812 (645; 1023)	324 (253; 414)
B Yamagata	707 (595; 840)	361 (290; 450)
Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu do wartości wyjściowej: GMTR (95% CI)		
A/H1N1	12,0 (9,09; 15,9)	4,50 (3,47; 5,82)
A/H3N2	5,81 (4,28; 7,87)	2,53 (1,87; 3,41)
B Victoria	9,23 (7,00; 12,20)	3,30 (2,48; 4,39)
B Yamagata	4,76 (3,65; 6,21)	2,26 (1,76; 2,89)

## Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

## Chen 2022 (NCT04537234)

Stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami: GMTR (95% CI)				
A/H1N1	2,61 (1,73; 3,94)			
A/H3N2	1,51 (1,07; 2,13)			
B Victoria	2,51 (1,79; 3,50)			
B Yamagata	1,96 (1,48; 2,59)			
Stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami, skorygowany: GMTR (95% CI) <sup>^</sup>				
A/H1N1	2,65 (1,87; 3,75)			
A/H3N2	1,76 (1,31; 2,38)			
B Victoria	2,60 (1,90; 3,56)			
B Yamagata	2,01 (1,57; 2,56)			
Odsetek serokonwersji: SCR (95% CI) [%]				
A/H1N1	86,3 (76,7; 92,9)			
A/H3N2	61,3 (49,7; 71,9)			
B Victoria	78,8 (68,2; 87,1)			
B Yamagata	50,0 (38,6; 61,4)			
Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (SPR), n (%)				
	Wyjściowo	Po szczepieniu	Wyjściowo	Po szczepieniu
A/H1N1	27 (33,8%)	78 (97,5%)	30 (36,1%)	66 (79,5%)
A/H3N2	61 (76,3%)	80 (100%)	70 (84,3%)	80 (96,4%)
B Victoria	65 (81,3%)	79 (98,8%)	71 (85,5%)	82 (98,8%)
B Yamagata	68 (85,0%)	80 (100%)	72 (86,7%)	83 (100%)
Odsetek osób z mianem przeciwciał $\geq 10$ , wyjściowo: n (%)				
A/H1N1	63 (78,8%)*	67 (80,8%)*		
A/H3N2	74 (92,5%)*	81 (97,6%)*		
B Victoria	78 (97,5%)*	80 (96,4%)*		
B Yamagata	77 (96,3%)*	80 (96,4%)*		

<sup>^</sup> z powodu wyjściowych różnic pomiędzy grupami w zakresie wyjściowej odpowiedzi immunologicznej przeprowadzono analizę *post-hoc* z wykorzystaniem modelu ANCOVA z dopasowaniem pod względem wyjściowych różnic.

**Cena bezpieczeństwa**

	QIV-HD, N = 82	QIV-SD, N = 83
<b>Spodziewane (<i>solicited</i>) reakcje – raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu, n (%)</b>		
Przewidywane ( <i>solicited</i> ) AEs ogółem	47 (57,3%)	34 (41,0%)
Przewidywane ( <i>solicited</i> ) AEs 3 stopnia	0 (0,0%)	1 (1,2%)
<b>Miejscowe</b>		
Reakcja w miejscu iniekcji – ogółem	42 (51,2%)	31 (37,3%)

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

**Chen 2022 (NCT04537234)**

Ból w miejscu iniekcji	37 (45,1%)	30 (36,1%)
Rumień w miejscu iniekcji	8 (9,8%)	7 (8,4%)
Obrzęk w miejscu iniekcji	8 (9,8%)	2 (2,4%)
Stwardnienie w miejscu iniekcji	8 (9,8%)	2 (2,4%)
Zasinienie w miejscu iniekcji	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Ogólnoustrojowe</b>		
Reakcja ogólnoustrojowa – ogółem	25 (30,5%)	12 (14,5%)
Gorączka	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Ból głowy	9 (11,0%)	4 (4,8%)
Zmęczenie	9 (11,0%)	7 (8,4%)
Ból mięśni	22 (26,8%)	10 (12,0%)
Dreszcze	3 (3,7%)	3 (3,6%)
<b>Niespodziewane (<i>unsolicited</i>) AEs – raportowane w ciągu 28 dni</b>		
Niespodziewane ( <i>unsolicited</i> ) AEs ogółem	8 (9,8%)	12 (14,5%)
Niespodziewane ( <i>unsolicited</i> ) AEs 3 stopnia	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Natychmiastowe AEs	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Natychmiastowe reakcje niepożądane	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Reakcje niepożądane w miejscu iniekcji	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ogólnoustrojowe AEs	8 (9,8%)	12 (14,5%)
Ogólnoustrojowe reakcje niepożądane	0 (0,0%)	0 (0,0%)
SAEs	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Uwagi**

- Randomizacja w stosunku 1:1 z wykorzystaniem systemu IWRS.
- Zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie. Zniesiono zaślepienie personelu wykonującego szczepienie (z uwagi na różnice w objętości szczepionek podawanych w grupie interwencji i w grupie kontrolnej nie było możliwe utrzymanie zaślepienia podczas wykonywania szczepienia).
- Badanie przeprowadzono w populacji azjatyckiej w wieku  $\geq 65$  lat.
- Zaplanowano włączenie do badania 200 osób, jednak z powodu pandemii COVID-19 możliwa była rekrutacja jedynie 165 uczestników.
- Część danych (opis punktów końcowych ocenianych w badaniu) zaczerpnięto ze strony [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (CT 2023b).

### 18.10.1.3 Badanie Sanchez 2020

Tabela 112. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Sanchez 2020.

Sanchez 2020 (NCT03233217)			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie I/II fazy ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem		
<b>Zaślepienie</b>	Zmodyfikowane podwójne zaślepienie – zniesiono zaślepienie osób wykonujących szczepienie, które zostały wykluczone z przeprowadzania analiz w badaniu.		
<b>Skala Jadad</b>	5/5 (R2;B2;W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	II A
<b>Liczba ośrodków</b>	2 ośrodki w Japonii	<b>Sponsor</b>	Sanofi Pasteur
<b>Okres obserwacji</b>	Okres obserwacji wynosił 28-35 dni dla większości ocenianych punktów końcowych. Okres obserwacji uczestników pod kątem SAEs wynosił 6 miesięcy. Badanie przeprowadzono od września do listopada 2017.		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przeprowadzono oszacowania wielkości próby.		
<b>Analiza statystyczna</b>	Zaplanowano przeprowadzenie wyłącznie analiz opisowych i w związku z tym nie przeprowadzono oszacowania wielkości próby. Przy konstruowaniu przedziałów ufności dla GMT oraz dla stosunku GMT pomiędzy grupami wykorzystano przybliżenie rozkładem normalnym po przekształceniu wartości na logarytmy. Przedziały ufności dla proporcji oszacowano w oparciu o metodę Cloppera-Pearsona, a dla różnicy odsetków serokonwersji pomiędzy grupami w oparciu o metodę Newcombe'a-Wilsona bez korekcji ciągłości. Bezpieczeństwo analizowano w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie. Immunogenność oceniano w populacji uczestników kohorty 2, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem.		
<b>Punkty końcowe (CT 2023a)</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena immunogenności – ocena średniego miana przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy zmierzonego w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym przed i po szczepieniu</li> <li>Ocena immunogenności – odsetek serokonwersji definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał &lt; 10 przed szczepieniem i ≥ 40 po szczepieniu lub z mianem ≥ 10 przed szczepieniem z 4-krotnym wzrostem po szczepieniu</li> <li>Ocena immunogenności – odsetek osób uzyskujących seroprotekcję definiowaną jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał ≥ 40</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<b>Interwencja:</b> QIV-HD: inaktywowana czterowalentna wysokodawkowa szczepionka typu split (60 µg hemaglutyniny na szczep), pojedyncza dawka podawana domięśniowo lub podskórnie. Objętość dawki: 0,7 ml.			
Szczepionka zawierała szczepy zgodne z rekomendacjami VRBPAC na sezon 2017/2018 dla półkuli północnej:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>A/Michigan/45/2015 (NYMCX-275) (A/H1N1),</li> <li>A/Hong Kong/4801/2014 (NYMC X-263B) (A/H3N2),</li> <li>B/Phuket/3073/2013 (B Yamagata lineage),</li> <li>B/Brisbane/60/2008 (B Victoria lineage)</li> </ul>			
<b>Komparator:</b> QIV-SD: inaktywowana czterowalentna szczepionka w standardowej dawce typu split (15 µg hemaglutyniny na szczep), licencjonowana szczepionka produkowana lokalnie, pojedyncza dawka podawana podskórnie. Objętość dawki: 0,5 ml.			
Szczepionka zawierała szczepy zgodne z rekomendacjami Narodowego Instytutu Chorób Zakaźnych w Japonii na sezon 2017/2018 dla półkuli północnej:			

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

## Sanchez 2020 (NCT03233217)

- A/Singapore/GP1908/2015 (IVR-180) pdm09 (“A/H1N1-like”),
- A/Hong Kong/4801/2014 (NYMC X-263) (“A/H3N2-like”),
- B/Phuket/3073/2013 (B Yamagata lineage),
- B/Texas/2/2013 (“B Victoria lineage-like”)

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq</math> 65 lat</li> <li>▪ Brak szczepienia przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 27 dni przed szczepieniem lub inaktywowanej szczepionki w ciągu 6 dni przed szczepieniem lub planowane przyjęcie jakiegokolwiek szczepionki w ciągu 28 dni po przyjęciu szczepienia w badaniu</li> <li>▪ Otrzymanie immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>▪ Rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności</li> <li>▪ Leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>▪ Długotrwałe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik stosowany przez <math>&gt;</math> 2 następujące po sobie tygodnie w ciągu ostatnich 3 miesięcy)</li> <li>▪ Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę stosowaną w badaniu lub szczepionkę zawierającą te same substancje</li> <li>▪ Małopłytkowość lub zaburzeniami krzepnięcia krwi stanowiące przeciwwskazanie do przyjęcia domięśniowej szczepionki</li> </ul>					
Charakterystyka populacji <sup>A</sup>	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Grupa wiekowa		Rasa azjatycka, n (%)	Szczepienie przeciw grypie w poprzednim sezonie, n (%)
			< 75 lat	$\geq$ 75 lat		
QIV-HD IM, N = 60	32 (53,3%)	70,2 (3,6)	51 (85,0%)	9 (15,0%)	60 (100,0%)	10 (16,7%)
QIV-HD SC, N = 60	33 (55,0%)	70,6 (3,5)	50 (83,3%)	10 (16,7%)	60 (100,0%)	19 (31,7%)
QIV-SD, N = 55	30 (54,5%)	69,9 (3,8)	46 (83,6%)	9 (16,4%)	55 (100,0%)	17 (30,9%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wszyscy pacjenci byli rasy azjatyckiej, wiek, płeć i BMI uczestników były podobne we wszystkich ocenianych grupach. Odsetki uczestników zaszczepionych przeciw grypie w poprzednim roku były zbliżone w grupach QIV-HD SC (31,7%) oraz QIV-SD (30,9%), jednak w grupie QIV-HD IM ten odsetek był niższy (16,7%).					
Przeptyw chorych		Randomizacja	Zaszczepienie	Ukończenie badania	Analiza immunogenności <sup>2</sup>	Analiza bezpieczeństwa <sup>3</sup>
QIV-HD IM	Kohorta 1 <sup>1</sup>	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	-	60 (100%)
	Kohorta 2	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)	
QIV-HD SC	Kohorta 1 <sup>1</sup>	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	-	60 (100%)
	Kohorta 2	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)	
QIV-SD	Kohorta 2	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)	54 <sup>4</sup> (98,2%)	55 (100%)
<b>Ogółem</b>		175 (100%)	175 (100%)	175 (100%)		

1 w pierwszej kolejności randomizowano uczestników (N=10) w stosunku 1:1 do grup QIV-HD IM vs QIV-HD SC (kohorta 1), po stwierdzeniu braku istotnego ryzyka związanego ze szczepieniem w ocenie bezpieczeństwa przeprowadzonej 7 dni po szczepieniu, następnie uczestników randomizowano w stosunku 1:1:1 do grup QIV-HD IM vs QIV-HD SC vs QIV-SD (kohorta 2). W analizie bezpieczeństwa uwzględniono uczestników z kohorty 1 i 2, w analizie immunogenności – jedynie uczestników z kohorty 2;

2 analizę immunogenności przeprowadzono w populacji uczestników kohorty 2, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem;

3 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie;

4 jednego uczestnika wykluczono z analizy z powodu otrzymania leczenia określonego jako niedozwolone w protokole badania.

Sanchez 2020 (NCT03233217)

## Wyniki

**Ocena immunogenności**

Średnie miano przeciwciał (GMT) przeciw antygenom wirusa grypy przed i po szczepieniu oraz wielokrotność wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej

	QIV-HD IM, N = 55	QIV-HD SC, N = 55	QIV-SD, N = 54
Średnia geometryczna miana przeciwciał przed szczepieniem: GMT (95% CI)			
A/H1N1	44,5 (29,4, 67,5)	59,5 (39,7, 89,2)	41,0 (27,7, 60,8)
A/H1N1-like	46,2 (35,4, 60,4)	56,2 (43,0, 73,5)	42,1 (32,8, 54,1) <sup>1</sup>
A/H3N2	62,6 (39,9, 98,1)	101 (66,9, 152,6)	83,7 (53,9, 129,9)
A/H3N2-like	76,1 (49,6, 116,7)	107,6 (71,4, 162,1)	91,0 (57,7, 143,3)
B Yamagata	116,8 (83,2, 163,9)	134,1 (92,2, 195,0)	108,2 (79,5, 147,1)
B Victoria	76,1 (49,9, 115,9)	109,6 (73,4, 163,8)	97,6 (69,6, 137,0)
B Victoria-like	32,7 (22,9, 46,7)	47,1 (32,8, 67,6)	41,6 (31,4, 55,1)
Średnia geometryczna miana przeciwciał po szczepieniu: GMT (95% CI)			
A/H1N1	712,4 (509,7, 995,7)	550,2 (402,2, 752,5)	269,1 (181,5, 399,0)
A/H1N1-like	427,6 (309,1, 591,5)	356,2 (260,0, 488,0)	216,3 (157,4, 297,3)
A/H3N2	1059,5 (759,5, 1478,0)	839,2 (617,7, 1140,0)	405,8 (270,5, 608,6)
A/H3N2-like	940,0 (664,3, 1330,1)	797,9 (586,8, 1084,9)	402,3 (263,0, 615,4) <sup>1</sup>
B Yamagata	877,0 (632,9, 1215,3)	628,0 (475,4, 829,6)	336,9 (263,7, 430,3)
B Victoria	813,2 (603,0, 1096,5)	758,7 (589,5, 976,5)	281,5 (217,0, 365,0)
B Victoria-like	269,9 (199,4, 365,4)	261,6 (201,1, 340,2)	111,0 (87,6, 140,7)
Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu do wyjściowej: GMTR (95% CI)			
A/H1N1	16,00 (10,19, 25,11)	9,25 (6,11, 14,00)	6,56 (4,36, 9,86)
A/H1N1-like	9,25 (6,67, 12,82)	6,34 (4,79, 8,38)	5,13 (3,67, 7,17)
A/H3N2	16,93 (10,99, 26,10)	8,31 (5,54, 12,46)	4,85 (3,08, 7,63)
A/H3N2-like	12,36 (8,03, 19,01)	7,42 (4,98, 11,05)	4,56 (2,89, 7,19)
B Yamagata	7,51 (4,93, 11,45)	4,68 (3,34, 6,56)	3,11 (2,29, 4,24)
B Victoria	10,69 (7,05, 16,21)	6,92 (4,79, 9,99)	2,88 (2,08, 3,99)
B Victoria-like	8,26 (5,74, 11,89)	5,55 (3,97, 7,76)	2,67 (2,00, 3,57)

Różnice pomiędzy grupami w zakresie odpowiedzi immunologicznej indukowanej przez szczepienia

	QIV-HD IM vs QIV-SD	QIV-HD SC vs QIV-SD	QIV-HD IM vs QIV-HD SC
Stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami: GMTR (95% CI)			
A/H1N1	2,65 (1,59, 4,41)	2,04 (1,24, 3,36)	1,29 (0,82, 2,04)
A/H1N1-like	1,98 (1,26, 3,10)	1,65 (1,06, 2,56)	1,20 (0,77, 1,88)
A/H3N2	2,61 (1,56, 4,38)	2,07 (1,25, 3,41)	1,26 (0,81, 1,97)

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych



**Sanchez 2020 (NCT03233217)**

A/H3N2-like	2,34 (1,36, 4,01)	1,98 (1,18, 3,32)	1,18 (0,74, 1,86)
B Yamagata	2,60 (1,74, 3,90)	1,86 (1,29, 2,69)	1,40 (0,91, 2,13)
B Victoria	2,89 (1,95, 4,28)	2,70 (1,88, 3,86)	1,07 (0,73, 1,58)
B Victoria-like	2,43 (1,66, 3,56)	2,36 (1,66, 3,35)	1,03 (0,69, 1,53)

Odsetek serokonwersji (SCR)

	QIV-HD IM, N = 55	QIV-HD SC, N = 55	QIV-SD SC, N = 54
SCR (95% CI) [%] (CT 2023a)			
A/H1N1	74,5 (61,0; 85,3)	67,3 (53,3; 79,3)	55,6 (41,4; 69,1)
A/H1N1-like	74,5 (61,0; 85,3)	69,1 (55,2; 80,9)	56,6 (42,3; 70,2) <sup>2</sup>
A/H3N2	85,5 (73,3; 93,5)	63,6 (49,6; 76,2)	42,6 (29,2; 56,8)
A/H3N2-like	74,5 (61,0; 85,3)	58,2 (44,1; 71,3)	43,4 (29,8; 57,7) <sup>2</sup>
B Yamagata	58,2 (44,1; 71,3)	47,3 (33,7; 61,2)	37,0 (24,3; 51,3)
B Victoria	65,5 (51,4; 77,8)	63,6 (49,6; 76,2)	33,3 (21,1; 47,5)
B Victoria-like	67,3 (53,3; 79,3)	60,0 (45,9; 73,0)	33,3 (21,1; 47,5)

Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję przed i po szczepieniu

	QIV-HD IM, N = 55		QIV-HD SC, N = 55		QIV-SD SC, N = 54	
	Wyjściowo	Po szczepieniu	Wyjściowo	Po szczepieniu	Wyjściowo	Po szczepieniu
SPR (95% CI) [%] (CT 2023a)						
A/H1N1	60,0 (45,9; 73,0)	98,2 (90,3; 100,0)	65,5 (51,4; 77,8)	100 (93,5; 100,0)	53,7 (39,6; 67,4)	92,6 (82,1; 97,9)
A/H1N1-like	58,2 (44,1; 71,3)	98,2 (90,3; 100,0)	60,0 (45,9; 73,0)	100 (93,5; 100,0)	54,7 (40,4; 68,4) <sup>2</sup>	98,1 (90,1; 100,0)
A/H3N2	63,6 (49,6; 76,2)	100 (93,5; 100,0)	83,6 (71,2; 92,2)	100 (93,5; 100,0)	68,5 (54,4; 80,5)	96,3 (87,3; 99,5)
A/H3N2-like	65,5 (51,4; 77,8)	100 (93,5; 100,0)	81,8 (69,1; 90,9)	100 (93,5; 100,0)	70,4 (56,4; 82,0)	96,2 (87,0; 99,5) <sup>2</sup>
B Yamagata	76,4 (63,0; 86,8)	98,2 (90,3; 100,0)	87,3 (75,5; 94,7)	100 (93,5; 100,0)	81,5 (68,6; 90,7)	98,1 (90,1; 100,0)
B Victoria	67,3 (53,3; 79,3)	98,2 (90,3; 100,0)	78,2 (65,0; 88,2)	100 (93,5; 100,0)	79,6 (66,5; 89,4)	98,1 (90,1; 100,0)
B Victoria-like	49,1 (35,4; 62,9)	98,2 (90,3; 100,0)	52,7 (38,8; 66,3)	100 (93,5; 100,0)	57,4 (43,2; 70,8)	94,4 (84,6; 98,8)

Odsetek osób seropozytywnych (miano przeciwciał ≥ 10) wyjściowo: n (%)

	QIV-HD IM, N = 55	QIV-HD SC, N = 55	QIV-SD SC, N = 54
A/H1N1	41* (74,5%)	48* (87,3%)	45* (83,3%)
A/H1N1-like	53* (96,4%)	55* (100%)	54* (100,0%) <sup>1</sup>
A/H3N2	47* (85,5%)	50* (90,9%)	49* (90,7%)

## Sanchez 2020 (NCT03233217)

A/H3N2-like	49* (89,1%)	51* (92,7%)	49* (90,7%)
B Yamagata	54* (98,2%)	53* (96,4%)	53* (98,1%)
B Victoria	49* (89,1%)	52* (94,5%)	54* (100%)
B Victoria-like	44* (80,0%)	50* (90,9%)	49* (90,7%)

1 brak danych dla jednego uczestnika;

2 N = 53.

## Ocena bezpieczeństwa

Częstość występowania spodziewanych (*solicited*) reakcji oraz niespodziewanych (*unsolicited*) AEs

	QIV-HD IM, N = 60	QIV-HD SC, N = 60	QIV-SD, N = 55
<b>Spodziewane (<i>solicited</i>) reakcje: n<sup>1</sup> (%) (95% CI)</b>			
Ból w miejscu iniekcji	18 (30,0%) (18,8, 43,2)	27 (45,0%) (32,1, 58,4)	15 (27,3%) (16,1, 41,0)
Rumień w miejscu iniekcji	11 (18,3%) (9,5, 30,4)	19 (31,7%) (20,3, 45,0)	11 (20,0%) (10,4, 33,0)
Obrzęk w miejscu iniekcji	9 (15,0%) (7,1, 26,6)	17 (28,3%) (17,5, 41,4)	13 (23,6%) (13,2, 37,0)
Stwardnienie w miejscu iniekcji	2 (3,3%) (0,4, 11,5)	7 (11,7%) (4,8, 22,6)	2 (3,6%) (0,4, 12,5)
Zasinienie w miejscu iniekcji	0 (0,0%) (0,0, 6,0)	0 (0,0%) (0,0, 6,0)	0 (0,0%) (0,0, 6,5)
Gorączka	0 (0,0%) (0,0, 6,0)	1 (1,7%) (0,0, 8,9)	0 (0,0%) (0,0, 6,5)
Ból głowy	3 (5,0%) (1,0, 13,9)	8 (13,3%) (5,9, 24,6)	1 (1,8%) (0,0, 9,7)
Zmęczenie	1 (1,7%) (0,0, 8,9)	4 (6,7%) (1,8, 16,2)	3 (5,5%) (1,1, 15,1)
Ból mięśni	9 (15,0%) (7,1, 26,6)	16 (26,7%) (16,1, 39,7)	7 (12,7%) (5,3, 24,5)
Dreszcze	0 (0,0%) (0,0, 6,0)	2 (3,3%) (0,4, 11,5)	3 (3,6%) (0,4, 12,5)
<b>Niespodziewane (<i>unsolicited</i>) AEs, n (%)</b>			
Niespodziewane AEs ogółem	4 (6,7%)	4 (6,7%)	8 (14,5%)
Natychmiastowe AEs	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
AEs związane z leczeniem	1 (1,7%) <sup>2</sup>	3 (5,0%) <sup>3</sup>	4 (7,3%) <sup>4</sup>
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu z powodu AEs	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
SAEs <sup>5</sup>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,8%) <sup>6</sup>
Zgony	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
AESI <sup>7</sup>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

1 liczby uczestników, u których odnotowano spodziewane (*solicited*) reakcje zaczerpnięto ze strony *clinicaltrials.gov*, odsetki uczestników wraz z przedziałami ufności pochodzą z publikacji;

2 świąd w miejscu wkłucia (n = 1);

3 świąd w miejscu wkłucia (n = 3);

4 świąd w miejscu wkłucia (n = 1), dyskomfort w jamie ustno-gardłowej (n = 1), ból w jamie ustno-gardłowej (n = 1), miękki stolec (n = 1);

5 okres obserwacji pod kątem SAEs wynosił 6 miesięcy, w przeciwieństwie do pozostałych niespodziewanych (*unsolicited*) zdarzeń niepożądanych raportowanych w ciągu 28 dni po szczepieniu;

6 przypadek nagłej utraty słuchu występujący 3 dni po szczepieniu, nie uznawany za związany ze szczepieniem;

7 do AESI zaliczono: nowe rozpoznanie zespołu Guillain-Barré, zapalenie mózgu i/lub rdzenia kręgowego, porażenie Bella, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie splotu ramiennego.

## Sanchez 2020 (NCT03233217)

## Uwagi

- Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem systemu IWRS. W pierwszej kolejności w kohorcie 1 randomizowano uczestników w stosunku 1:1 do grup otrzymujących QIV-HD domięśniowo lub podskórnie. Po ocenie bezpieczeństwa badanej szczepionki w kohorcie 1, włączono 165 uczestników do kohorty 2, których randomizowano w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących odpowiednio: QIV-HD IM., QIV-HD SC oraz QIV-SD SC, jako czynniki stratyfikacji uwzględniono: wiek (< 75 vs  $\geq$  75 lat), płeć oraz ośrodek.
- Zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie – zniesiono zaślepienie osób wykonujących szczepienie, które zostały wykluczone z przeprowadzania analiz w badaniu.
- Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa ocenianej szczepionki QIV-HD. W pierwszej kolejności randomizowano 10 uczestników w kohorcie 1 do grup otrzymujących szczepienie QIV-HD domięśniowo lub podskórnie. Po 7 dniach od szczepienia przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa, obejmującą raportowane reakcje natychmiastowe, reakcje spodziewane (*solicited*), niespodziewane (*unsolicited*) AEs, SAEs, AESI. W przypadku stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności szczepionki dopuszczano wstrzymanie lub zakończenie badania.
- Część danych zaczerpnięto ze strony *clinicaltrials.gov* (CT 2023a).

## 18.10.1.4 Badanie Sanchez 2023

Tabela 113. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Sanchez 2023.

Sanchez 2023 (NCT04498832)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	Zmodyfikowane podwójne zaślepienie: zniesiono zaślepienie osoby wykonującej szczepienie, która została wykluczona z analiz wykonywanych w badaniu		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	10 ośrodków w Japonii	Sponsor	Sanofi
Okres obserwacji	Okres obserwacji wynosił 28 dni (+7 dni) dla oceny immunogenności oraz 28 dni dla oceny bezpieczeństwa. Badanie przeprowadzono od października 2020 do stycznia 2021.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że w celu uzyskania mocy statystycznej 90% w wykrywaniu istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie GMT po szczepieniu oraz odsetków serokonwersji dla każdego szczepu (pierwszorzędowy punkt końcowy) (test jednostronny, błąd typu I = 0,025) wymagane jest włączenie do badania 2100 uczestników. Podczas szacowania wielkości próby przyjęto następujące założenia: stosunek liczebności grup 1:1, spodziewany stosunek GMT pomiędzy grupami równy 1,6 z SD 0,7 dla każdego szczepu, spodziewane odsetki serokonwersji 40% dla dwóch szczepów ze wzrostem 17% w grupie QIV-HD oraz 50% dla pozostałych dwóch szczepów ze wzrostem 8% w grupie QIV-HD, wypadnięcie 5% uczestników z analizowanej populacji.		
Analiza statystyczna	W testowaniu pierwszorzędowego punktu końcowego zastosowano podejście <i>superiority</i> (test jednostronny, błąd typu I = 0,0025). Jako kryteria pozwalające na stwierdzenie statystycznie istotnej wyższości ocenianej interwencji przyjęto dolną granicę przedziału ufności dla stosunku GMT po szczepieniu pomiędzy grupami przekraczającą 1 i dla różnicy odsetków serokonwersji pomiędzy grupami wartość przekraczającą 0. Do wykazania wyższej immunogenności QIV-HD nad QIV-SD wymagano stwierdzenia istotnych statystycznych różnic pomiędzy grupami w analizie GMT po szczepieniu oraz odsetków serokonwersji dla wszystkich szczepów uwzględnionych w szczepionce QIV-SD.		

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

**Sanchez 2023 (NCT04498832)**

Przy konstruowaniu przedziałów ufności dla GMT wykorzystano przybliżenie rozkładem normalnym po przekształceniu wartości na logarytmy. Przedziały ufności dla proporcji oszacowano w oparciu o metodę Cloppera-Pearsona, a dla różnicy odsetków serokonwersji pomiędzy grupami w oparciu o metodę Wilsona bez korekcji ciągłości.

Bezpieczeństwo analizowano z wykorzystaniem statystyk opisowych.

Analizę immunogenności przeprowadzono w populacji uczestników randomizowanych, którzy otrzymali szczepienie i dla których dostępna była próbka krwi po szczepieniu pozwalająca na przeprowadzenie analizy dla co najmniej jednego szczepu.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie.

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:****Punkty  
końcowe**

- Ocena średniego miana przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy zmierzonego w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym od 28 do 35 dni po szczepieniu
- Odsetek serokonwersji definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał < 10 przed szczepieniem i ≥ 40 po szczepieniu lub z mianem ≥ 10 przed szczepieniem z 4-krotnym wzrostem po szczepieniu

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- Ocena immunogenności
- Ocena bezpieczeństwa

**Interwencja i komparatory**

**Interwencja:** QIV-HD: inaktywowana czterowalentna wysokodawkowa szczepionka (60 µg hemaglutyniny na szczep), pojedyncza dawka podawana domięśniowo. Objętość dawki: 0,7 ml.

Szczepionka zawierała szczepy zgodne z rekomendacjami WHO/FDA/VRBPAC na sezon 2020/2021 dla półkuli północnej:

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (CNIC-1909),
- A/Hong Kong/2671/2019 (IVR-208)
- B/Washington/02/2019
- B/Phuket/3073/2013

**Komparator:** QIV-SD: inaktywowana czterowalentna szczepionka w standardowej dawce (15 µg hemaglutyniny na szczep), licencjonowana szczepionka produkowana lokalnie, pojedyncza dawka podawana podskórnie. Objętość dawki: 0,5 ml.

Szczepionka zawierała szczepy zgodne z rekomendacjami Narodowego Instytutu Chorób Zakaźnych w Japonii oraz Ministerstwa Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej Japonii na sezon 2020/2021 dla półkuli północnej:

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (CNIC-1909)
- A/Hong Kong/2671/2019 (NIB-121)
- B/Victoria/705/2018 (BVR-11)4
- B/Phuket/3073/2013

**Populacja**

Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek ≥ 60 lat</li> <li>▪ Zdolność do odbywania wizyt i przestrzegania procedur określonych w protokole badania</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem oraz przez cały czas trwania badania</li> <li>▪ Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 27 dni przed szczepieniem lub inaktywowanej szczepionki w ciągu 6 dni przed szczepieniem lub planowane przyjęcie jakiegokolwiek szczepionki przed wizytą nr 2</li> <li>▪ Wcześniejsze szczepienie przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania (szczepionką ocenianą w badaniu lub inną)</li> <li>▪ Otrzymanie immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>▪ Rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności lub leczenie immunosupresyjne, takie jak chemioterapia przeciwnowotworowa lub radioterapia w ciągu</li> </ul>

**Efluelda**

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

## Sanchez 2023 (NCT04498832)

ostatnich 6 miesięcy lub długotrwałe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik stosowany przez > 2 następujące po sobie tygodnie w ciągu ostatnich 3 miesięcy)

- Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jaja, białko kurze lub jakikolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę stosowaną w badaniu lub szczepionkę zawierającą te same substancje
- Małopłytkowość lub zaburzeniami krzepnięcia krwi stanowiące przeciwwskazanie do przyjęcia domięśniowej szczepionki (wg oceny badacza)
- Osoby z ograniczeniem wolności lub przebywające na oddziałach ratunkowych lub hospitalizowane bez zgody
- Nadużywanie alkoholu lub innych substancji mogące zakłócać udział lub ukończenie badania (w opinii badacza)
- Choroba przewlekła mogąca zakłócić udział lub ukończenie badania (wg opinii badacza)
- Osoby biorące bezpośredni udział w badaniu lub będące bliskimi członkami rodziny personelu badania
- Zespół Guillain-Barré w historii lub w rodzinie
- Choroba nowotworowa lub nowotwór hematologiczny (z wyjątkiem miejscowego raka skóry lub gruczolu krokowego, stabilnego, niewymagającego leczenia w czasie szczepienia oraz uczestników z wywiadem w kierunku choroby nowotworowej, z remisją choroby od  $\geq 5$  lat)

Charakterystyka populacji <sup>^</sup>	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD)	Grupa wiekowa, n (%)		Rasa azjatycka, n (%)	Szczepienie przeciw grypie w poprzednim roku (2019-2020), n (%)
			60 – 64 lata	$\geq 65$ lat		
QIV-HD, N = 1048	563 (53,7%)	68,2 (4,9)	247 (23,6%)	801 (76,4%)	1048 (100%)	331 (31,6%)
QIV-SD, N = 1047	545 (52,1%)	68,4 (5,0)	241 (23,0%)	806 (77,0%)	1047 (100%)	329 (31,3%)

## Wyjściowe różnice między grupami

Charakterystyki wyjściowe uczestników były zbalansowane pomiędzy grupami.

Przeptyw chorych	Zaplano- wano	Randomi- zacja	Wizyta nr 1 i zaszcze- pienie	Przedwczesne zakoń- czenie udziału w ba- daniu		Wizyta nr 2 i pobra- nie próbki krwi	Ukończe- nie sche- matu szczepie- nia	Analiza immuno- genności <sup>1</sup>	Analiza bezpie- czeństwa <sup>2</sup>
				AEs	Decyzja uczestnika				
QIV-HD		1049 (100%)	1049 (100%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1048 (99,9%)	1048 (99,9%)	1048 (99,9%)	1049 (100%)
QIV-SD	2100	1051 (100%)	1051 (100%)	3 (0,3%)	1 (0,1%)	1047 (99,6%)	1047 (99,6%)	1047 (99,6%)	1051 (100%)
Ogółem		2100 (100%)	2100 (100%)	4 (0,2%)	1 (0,05%)	2095 (99,8%)	2095 (99,8%)	2095 (99,8%)	2100 (100%)

1 immunogenność analizowano w populacji uczestników, którzy, którzy otrzymali szczepienie oraz dla których była dostępna próbka krwi pobrana po szczepieniu, pozwalająca na wykonanie analizy dla co najmniej jednego szczepu wirusa grypy;

2 bezpieczeństwo analizowano w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie.

## Wyniki

## Ocena immunogenności

## Wyniki w populacji ogólnej

QIV-HD, N = 1048	QIV-SD, N = 1047
Średnia geometryczna miana przeciwciał przed szczepieniem: GMT (95% CI)	

## Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

**Sanchez 2023 (NCT04498832)**

A/H1N1	14,5 (13,5; 15,5) <sup>1</sup>	14,9 (13,9; 16,1) <sup>1</sup>
A/H3N2-HD	54,9 (50,3; 59,9) <sup>2</sup>	54,6 (50,0; 59,7) <sup>1</sup>
A/H3N2-SD	40,8 (37,5; 44,4) <sup>2</sup>	41,0 (37,6; 44,7) <sup>1</sup>
B Victoria-HD	26,3 (24,4; 28,3) <sup>3</sup>	24,7 (23,0; 26,5) <sup>1</sup>
B Victoria-SD	23,7 (22,1; 25,5) <sup>3</sup>	22,3 (20,9; 23,9) <sup>1</sup>
B Yamagata	70,4 (64,4; 77,1) <sup>1</sup>	60,4 (55,3; 66,0) <sup>1</sup>
Średnia geometryczna miana przeciwciał po szczepieniu: GMT (95% CI)		
A/H1N1	309,0 (282,1; 338,4)	110,0 (100,0; 121,1)
A/H3N2-HD	721,4 (676,6; 769,2)	319,9 (297,1; 344,5)
A/H3N2-SD	540,0 (504,4; 578,0)	239,9 (222,0; 259,1) <sup>3</sup>
B Victoria-HD	447,3 (420,8; 475,5)	152,0 (141,4; 163,4)
B Victoria-SD	354,8 (333,0; 378,0)	139,2 (129,4; 149,8)
B Yamagata	795,8 (750,3; 844,1)	254,7 (237,7; 273,0)
Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu do wartości wyjściowej: GMTR (95% CI)		
A/H1N1	21,33 (19,57; 23,25) <sup>1</sup>	7,33 (6,71; 8,01) <sup>1</sup>
A/H3N2-HD	13,14 (12,05; 14,32) <sup>2</sup>	5,86 (5,34; 6,42) <sup>1</sup>
A/H3N2-SD	13,23 (12,13; 14,43) <sup>2</sup>	5,85 (5,33; 6,42) <sup>1</sup>
B Victoria-HD	17,06 (15,78; 18,44) <sup>3</sup>	6,17 (5,66; 6,72) <sup>1</sup>
B Victoria-SD	14,97 (13,88; 16,14) <sup>3</sup>	6,27 (5,76; 6,82) <sup>1</sup>
B Yamagata	11,29 (10,39; 12,27) <sup>1</sup>	4,21 (3,88; 4,57) <sup>1</sup>
Stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami: GMTR (95% CI) <sup>4</sup>		
A/H1N1	2,81 (2,46; 3,20)	
A/H3N2-HD	2,26 (2,04; 2,49)*	
A/H3N2-SD	2,25 (2,03; 2,50)	
B Victoria-HD	2,94 (2,68; 3,23)*	
B Victoria-SD	2,55 (2,31; 2,81)	
B Yamagata	3,12 (2,85; 3,42)	
Stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami, skorygowany <sup>5</sup> (GMTR) (95% CI) <sup>4</sup>		
A/H1N1	2,86 (2,55; 3,22)	
A/H3N2-SD	2,26 (2,05; 2,48)	
B Victoria-SD	2,49 (2,27; 2,73)	
B Yamagata	2,96 (2,74; 3,21)	
Odsetek serokonwersji: SCR (95% CI) [%]		
A/H1N1	77,6 (75,0; 80,1) <sup>1</sup>	47,9 (44,9; 51,0) <sup>1</sup>

**Sanchez 2023 (NCT04498832)**

A/H3N2-HD	76,4 (73,7; 79,0) <sup>2</sup>	48,2 (45,2; 51,3) <sup>1</sup>
A/H3N2-SD	75,4 (72,6; 77,9) <sup>2</sup>	47,3 (44,2; 50,4) <sup>1</sup>
B Victoria-HD	82,1 (79,7; 84,4) <sup>3</sup>	47,4 (44,3; 50,4) <sup>1</sup>
B Victoria-SD	79,2 (76,6; 81,6) <sup>3</sup>	47,8 (44,7; 50,8) <sup>1</sup>
B Yamagata	74,4 (71,7; 77,1) <sup>1</sup>	39,0 (36,1; 42,1) <sup>1</sup>

Różnica odsetków serokonwersji pomiędzy grupami: (95% CI) [%]

A/H1N1	29,7 (25,7; 33,5)
A/H3N2-SD	28,1 (24,0; 32,0)
B Victoria-SD	31,4 (27,4; 35,2)
B Yamagata	35,4 (31,4; 39,3)

Odsetek osób osiągających seroprotekcję (SPR): n (%)

	Wyjściowo	Po szczepieniu	Wyjściowo	Po szczepieniu
A/H1N1	168 (16,1%) <sup>1</sup>	892 (85,1%)	190 (18,2%) <sup>1</sup>	708 (67,6%)
A/H3N2-HD	548 (52,3%) <sup>2</sup>	1036 (98,9%)	540 (51,7%) <sup>1</sup>	978 (93,4%)
A/H3N2-SD	460 (43,9%) <sup>2</sup>	1014 (96,8%)	457 (43,7%) <sup>1</sup>	925 (88,4%)
B Victoria-HD	311 (29,7%) <sup>3</sup>	1026 (97,9%)	291 (27,8%) <sup>1</sup>	852 (81,4%)
B Victoria-SD	263 (25,1%) <sup>3</sup>	1014 (96,8%)	252 (24,1%) <sup>1</sup>	835 (79,8%)
B Yamagata	633 (60,6%) <sup>1</sup>	1036 (98,9%)	595 (56,9%) <sup>1</sup>	966 (92,3%)

Odsetek osób z mianem przeciwciał  $\geq 10$  wyjściowo: n (%)

A/H1N1	594 (56,8%) <sup>1*</sup>	588 (56,3%) <sup>1*</sup>
A/H3N2-HD	924 (88,3%) <sup>2*</sup>	916 (87,7%) <sup>1*</sup>
A/H3N2-SD	883 (84,3%) <sup>2*</sup>	886 (84,8%) <sup>1*</sup>
B Victoria-HD	837 (80,0%) <sup>3*</sup>	826 (79,0%) <sup>1*</sup>
B Victoria-SD	815 (77,9%) <sup>3*</sup>	815 (78,0%) <sup>1*</sup>
B Yamagata	939 (89,9%) <sup>1*</sup>	919 (87,9%) <sup>1*</sup>

1 N = 1045;

2 N = 1047;

3 N = 1046;

4 autorzy przedstawili obliczenia GMTR dla szczepów zawartych w szczepionce o standardowej dawce;

5 analizę wrażliwości przeprowadzono z wykorzystaniem modelu ANCOVA.

**Wyniki w podgrupach wiekowych: 60-64 lata oraz  $\geq 65$  lat**

Podgrupa uczestników w wieku 60-64 lat – średnia geometryczna miana przeciwciał po szczepieniu

	QIV-HD, N = 247, GMT (95% CI)	QIV-SD, N = 241, GMT (95% CI)	QIV-HD vs QIV-SD, GMTR (95% CI)
A/H1N1	460,2 (386,9; 547,4)	164,7 (135,3; 200,5)	2,79 (2,15; 3,63)
A/H3N2-SD	478,0 (415,2; 550,3)	240,7 (203,2; 285,2)	1,99 (1,59; 2,47)
B Victoria-SD	398,9 (348,5; 456,5)	140,6 (119,0; 166,0)	2,84 (2,29; 3,51)

**Efluelda**

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

<b>Sanchez 2023 (NCT04498832)</b>			
B Yamagata	903,8 (805,0; 1014,8)	305,6 (263,7; 354,1)	2,96 (2,45; 3,56)
Podgrupa uczestników w wieku 60-64 lat – odsetek serokonwersji			
	<b>QIV-HD, n/N SCR (95% CI) [%]</b>	<b>QIV-SD, , n/N SCR (95% CI) [%]</b>	<b>QIV-HD vs QIV-SD, różnica SCR (95% CI) [%]</b>
A/H1N1	202/246 82,1 (76,7; 86,7)	139/240 57,9 (51,4; 64,2)	24,2 (16,2; 31,8)
A/H3N2-SD	188/246 76,4 (70,6; 81,6)	109/241 45,2 (38,8; 51,7)	31,2 (22,7; 39,0)
B Victoria-SD	186/246 75,6 (69,7; 80,8)	102/241 42,3 (36,0; 48,8)	33,3 (24,8; 41,1)
B Yamagata	176/246 71,5 (65,5; 77,1)	91/240 37,9 (31,8; 44,4)	33,6 (25,0; 41,5)
Podgrupa uczestników w wieku ≥ 65 lat – średnia geometryczna miana przeciwciał po szczepieniu			
	<b>QIV-HD, N = 801, GMT (95% CI)</b>	<b>QIV-SD, N = 806, GMT (95% CI)</b>	<b>QIV-HD vs QIV-SD, GMTR (95% CI)</b>
A/H1N1	273,3 (246,0; 303,5)	97,5 (87,5; 108,7)	2,80 (2,41; 3,26)
A/H3N2-SD	560,6 (518,7; 605,9)	239,6 (219,7; 261,4)	2,34 (2,08; 2,63)
B Victoria-SD	342,2 (318,5; 367,7)	138,8 (128,0; 150,6)	2,46 (2,21; 2,75)
B Yamagata	765,2 (714,8; 819,2)	241,2 (223,1; 260,9)	3,17 (2,86; 3,52)
Podgrupa uczestników w wieku ≥ 65 lat – odsetek serokonwersji			
	<b>QIV-HD, n/N SCR (95% CI) [%]</b>	<b>QIV-SD, , n/N SCR (95% CI) [%]</b>	<b>QIV-HD vs QIV-SD, różnica SCR (95% CI) [%]</b>
A/H1N1	609/799 76,2 (73,1; 79,1)	362/805 45,0 (41,5; 48,5)	31,3 (26,6; 35,7)
A/H3N2-SD	601/801 75,0 (71,9; 78,0)	385/804 47,9 (44,4; 51,4)	27,1 (22,5; 31,6)
B Victoria-SD	642/800 80,3 (77,3; 83,0)	397/804 49,4 (45,9; 52,9)	30,9 (26,4; 35,2)
B Yamagata	602/799 75,3 (72,2; 78,3)	317/805 39,4 (36,0; 42,9)	36,0 (31,3; 40,3)
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>			
	<b>QIV-HD, N = 1049</b>	<b>QIV-SD, N = 1051</b>	
Spodziewane ( <i>solicited</i> ) reakcje – kategorie ogólne, n (%) (95% CI)			
Spodziewane ( <i>solicited</i> ) reakcje ogółem	620 (59,1%) (56,1; 62,1)	571 (54,3%) (51,3; 57,4)	
Spodziewane ( <i>solicited</i> ) AEs miejscowe	546 (52,0%) (49,0; 55,1)	515 (49,0%) (45,9; 52,1)	
Spodziewane ( <i>solicited</i> ) reakcje ogólnoustrojowe	299 (28,5%) (25,8; 31,3)	204 (19,4%) (17,1; 21,9)	
Spodziewane ( <i>solicited</i> ) reakcje – poszczególne zdarzenia, n (%) (CT 2023b)			
Ból w miejscu iniekcji	503 (48,0%)	334 (31,8%)	



Sanchez 2023 (NCT04498832)		
Rumień w miejscu iniekcji	86 (8,2%)	328 (31,2%)
Obrzęk w miejscu iniekcji	82 (7,8%)	185 (17,6%)
Stwardnienie w miejscu iniekcji	52 (5,0%)	107 (10,2%)
Zasinienie w miejscu iniekcji	5 (0,5%)	11 (1,0%)
Gorączka	8 (0,8%)	1 (0,1%)
Ból głowy	105 (10,0%)	75 (7,1%)
Zmęczenie	102 (9,7%)	59 (5,6%)
Ból mięśni	197 (18,8%)	130 (12,4%)
Dreszcze	51 (4,9%)	25 (2,4%)
Niespodziewane ( <i>unsolicited</i> ) AEs – raportowane w ciągu 28 dni po szczepieniu, n (%) (95% CI)		
Niespodziewane ( <i>unsolicited</i> ) AEs ogółem	71 (6,8%) (5,3; 8,5)	85 (8,1%) (6,5; 9,9)
Natychmiastowe AEs	0 (0,0%) (0,0; 0,4)	1 (<0,1%) (0,0; 0,5)
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu z powodu AEs	1 (<0,1%) (0,0; 0,5)	3 (0,3%) (0,1; 0,8)
SAEs	2 (0,2%) (0,0; 0,7)	5 (0,5%) (0,2; 1,1)
AESI	0 (0,0%) (0,0; 0,4)	0 (0,0%) (0,0; 0,4)
Zgony	0 (0,0%) (0,0; 0,4)	0 (0,0%) (0,0; 0,4)

<sup>^</sup> do AESI zaliczono: nowe rozpoznanie zespołu Guillain-Barre, porażenie Bella, zapalenie mózgu i/lub rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie splotu ramiennego.

#### Uwagi

- Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z wykorzystaniem IWRS, czynniki stratyfikacji: ośrodek i grupa wiekowa.
- Zmodyfikowane podwójne zaślepienie: zniesiono zaślepienie osoby wykonującej szczepienie (z powodu różnic w objętości porównywanych szczepionek uniemożliwiających utrzymanie zaślepienie podczas wykonywania szczepienia), która została wykluczona z analiz wykonywanych w badaniu.
- Część danych pochodzi ze strony *clinicaltrials.gov* (CT 2023c).

## 18.10.2 Badania z randomizacją oceniające skuteczność szczepienia QIV-HD vs QIV-SD

### 18.10.2.1 Badanie DANFLU-1

Tabela 114. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania DANFLU-1.

DANFLU-1 (NCT05048589, EudraCT: 2021-003170-31, Johansen 2023, Johansen 2022)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Pragmatyczne, randomizowane badanie <i>open-label</i> , z aktywną kontrolą, badanie wykonalności ( <i>feasibility study</i> )

## DANFLU-1 (NCT05048589, EudraCT: 2021-003170-31, Johansen 2023, Johansen 2022)

<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia		
<b>Skala Jadad</b>	3/5 (R2;B0;W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	II A
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (w Danii)	<b>Sponsor</b>	Sanofi Pasteur
<b>Okres obserwacji</b>	Zgodnie z projektem badania, uczestnicy badania odbywali jedną wizytę w ośrodku, na której wykonywano szczepienie, dalszą obserwację prowadzono na podstawie danych rejestrowych, bez konieczności dalszych wizyt lub kontaktu z ośrodkami prowadzącymi szczepienie. Obserwacja pod kątem skuteczności klinicznej trwała od 14 dni po szczepieniu do 31 maja 2022 r. Okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa wynosił 3 miesiące.		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Zaplanowano włączenie do badania 40 000 uczestników, co miało zapewnić obciążenie zakładanej infrastruktury badania wystarczające do oceny możliwości przeprowadzenia badania na większą skalę zapewniającego wystarczającą moc do porównania skuteczności klinicznej ocenianych szczepionek. Niniejsze badanie nie zapewniało wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy ocenianymi szczepionkami w zakresie klinicznych punktów końcowych.		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p>Punkty końcowe oceniane w ramach analizy skuteczności klinicznej przedstawiano jako odsetki pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie w okresie obserwacji oraz jako współczynniki zapadalności (liczba zdarzeń na 1000 osobolat). Przedziały ufności dla odsetków pacjentów z danym zdarzeniem budowano w oparciu o metodę Cloppera-Pearsona, a dla współczynników zapadalności z wykorzystaniem rozkładu Poissona.</p> <p>Względna efektywność szczepienia (rVE, z ang. <i>relative vaccine effectiveness</i>) liczono jako <math>1 - \text{ryzyko względne występowania ocenianego zdarzenia w grupie QIV-HD vs QIV-SD}</math>, wyrażając wynik w procentach. Przedziały ufności dla rVE wyznaczano w oparciu o metodę Cloppera-Pearsona. Jako istotne statystycznie przyjęto wyniki względnej efektywności szczepienia, dla których 95% przedział ufności nie zawierał 0.</p> <p>W ramach głównej analizy oceniano jedynie pierwsze wystąpienie danego punktu końcowego w grupie QIV-SD oraz QIV-SD. W dodatkowych analizach oceniano również wszystkie zdarzenia odnotowane w okresie obserwacji.</p> <p>Analizy wrażliwości dla klinicznych punktów końcowych (z wyjątkiem zgonu z dowolnej przyczyny) przeprowadzono z wykorzystaniem modelu konkurującego ryzyka, zakładając zdarzenie zgonu jako konkurujące z wystąpieniem zdarzenia ocenianego punktu końcowego. Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości dla zdarzeń występujących w okresie obserwacji od momentu randomizacji, zamiast od 14 dni po szczepieniu.</p> <p>Nie zastosowano korekty poziomu istotności dla wielokrotnych porównań. Dla przeprowadzonych analiz przyjęto poziom istotności <math>p</math> równy 0,05.</p> <p><u>Analiza skuteczności klinicznej</u>: ITT (populacja osób poddanych randomizacji, zgodnie z grupą, do której przypisano ich w procesie randomizacji)</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u>: populacja pacjentów analizowanych zgodnie z otrzymaną szczepionką</p>		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena wykonalności pragmatycznego badania porównującego skuteczność kliniczną szczepionek przeciw grypie, przeprowadzonego z wykorzystaniem istniejącej infrastruktury oraz z obserwacją prowadzoną na podstawie danych pochodzących z krajowych rejestrów w Danii</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena ryzyka: hospitalizacji z powodu grypy i/lub zapalenia płuc</li> <li>Ocena ryzyka: hospitalizacji z powodu choroby oddechowej</li> <li>Ocena ryzyka: hospitalizacji z powodu choroby sercowo-oddechowej</li> <li>Ocena ryzyka: hospitalizacji z powodu choroby sercowo-naczyniowej</li> <li>Ocena ryzyka: hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>Ocena ryzyka: hospitalizacji z powodu choroby COVID-19</li> <li>Ocena ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>Ocena bezpieczeństwa (występowanie SAEs)</li> </ul>		

DANFLU-1 (NCT05048589, EudraCT: 2021-003170-31, Johansen 2023, Johansen 2022)

### Interwencja i komparatory

**Interwencja:** czterowalentna szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (60 µg hemaglutyniny na szczep), Fluzone High-Dose Quadrivalent/Efluelda; Sanofi Pasteur.

**Komparator:** czterowalentna szczepionka przeciw grypie w standardowej dawce (15 µg hemaglutyniny na szczep)<sup>^</sup>

Skład antygenowy obu szczepionek był zgodny z rekomendacjami WHO na sezon 2021/2022 dla półkuli północnej:

- A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus
- B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus
- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus

<sup>^</sup> zgodnie z protokołem badania dopuszczano dowolną szczepionkę QIV-SD. Jednak z uwagi na duńskie zamówienia publiczne, jedyną stosowaną szczepionką QIV-SD był preparat Influvac Tetra.

### Populacja

Kryteria włączenia	▪ Wiek 65-79 lat							
Kryteria wykluczenia	▪ Alergia lub nadwrażliwość na szczepionki przeciw grypie oceniane w badaniu							
Charakterystyka populacji <sup>^</sup>	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć żeńska, n (%)	Przewlekła choroba sercowo-naczyniowa, n (%)	Nadciśnienie tętnicze, n (%)	Cukrzyca, n (%)	Przewlekła choroba płuc, n (%)	Nowotwór, n (%)	Upośledzenie układu odpornościowego, n (%)
QIV-HD, N= 6245	71,8 (3,9)	2956 (47,3%)	1227 (19,7%)	3254 (52,1%)	574 (9,2%)	435 (7,0%)	695 (11,1%)	244 (3,9%)
QIV-SD, N = 6232	71,7 (3,9)	2921 (46,9%)	1313 (21,1%)	3215 (51,6%)	588 (9,4%)	415 (6,7%)	668 (10,7%)	239 (3,8%)
Wyjściowe różnice między grupami	Wg autorów charakterystyki wyjściowe uczestników badania były zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami.							

### Osoby wykluczone z badania po szczepieniu

Przepływ chorych	Zaproszenie do udziału w badaniu	Randomizacja	Osoby wykluczone po randomizacji <sup>1</sup>	Niepowodzenie łączenia z rekordami bazy danych procedur medycznych w Danii	Emigracja poza granice Danii z okresie obserwacji	Ogółem	Analiza skuteczności klinicznej <sup>2</sup>	Analiza bezpieczeństwa <sup>3</sup>
QIV-HD		6281 (100%)	36 (0,6%)	2 (0,03%)	2 (0,03%)	4 (0,06%)	6245 (99,4%)	6248 (99,5%)
QIV-SD	34000	6270 (100%)	38 (0,6%)	2 (0,03%)	2 (0,03%)	4 (0,06%)	6232 (99,4%)	6229 (99,3%)
Ogółem		12551 (100%)	74 (0,6%)	4 (0,03%)	4 (0,03%)	8 (0,06%)	12477 (99,4%)	12477 (99,4%)

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

**DANFLU-1 (NCT05048589, EudraCT: 2021-003170-31, Johansen 2023, Johansen 2022)**

- 1 do przyczyn wykluczenia z badania po randomizacji należały: brak odpowiedniego poinformowania pacjenta o udziale w badaniu i wycofanie zgody (n=35 w grupie QIV-HD, n=37 w grupie QIV-SD) oraz niespełnienie kryterium wieku (n=1 w grupie QIV-HD, n=1 w grupie QIV-SD);
- 2 analizę skuteczności prowadzono zgodnie z podejściem ITT, uczestników analizowano zgodnie z grupą, do której przypisano ich w procesie randomizacji;
- 3 w ocenie bezpieczeństwa uczestników badania analizowano zgodnie z otrzymanym leczeniem, w grupie QIV-HD 6242 osoby otrzymały szczepienie QIV-HD oraz 3 osoby – szczepienie QIV-SD, z grupy QIV-SD 6226 osób zaszczepiono QIV-SD oraz 6 osób – QIV-HD, w związku z tym liczebność grup uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa wynosiła 6248 w grupie QIV-HD oraz 6229 w grupie QIV-SD.

**Wyniki****Analiza skuteczności klinicznej**

	QIV-HD, N = 6254, n (%)	QIV-SD, N = 6232, n (%)	VE% (95% CI)
Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc	10 (0,2%)	28 (0,5%)	<b>64,4 (24,4; 84,6)</b>
Hospitalizacja z powodu choroby oddechowej	24 (0,4%)	40 (0,6%)	40,1 (-1,8; 65,5)
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-oddechowej	103 (1,7%)	117 (1,9%)	12,1 (-15,5; 33,3)
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-naczyniowej	82 (1,3%)	81 (1,3%)	-1,0 (-39,1; 26,6)
Hospitalizacja z powodu CO-VID-19	15 (0,2%)	12 (0,2%)	-24,7 (-191,9; 45,5)
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	513 (8,2%)	550 (8,8%)	6,9 (-5,2; 17,6)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	21 (0,3%)	41 (0,7%)	<b>48,9 (11,5; 71,3)</b>

**Analiza bezpieczeństwa**

	QIV-HD, N = 6248, n (%)	QIV-SD, N = 6229, n (%)
SAEs	373 (6,0%)	405 (6,5%)
SAEs sercowo-naczyniowe	63 (1,0%)	87 (1,4%)
SAEs oddechowe	24 (0,4%)	26 (0,4%)
SAEs żołądkowo-jelitowe	23 (0,4%)	24 (0,4%)
SAEs związane z zakażeniami	22 (0,4%)	19 (0,3%)
SAEs związane z urazami	94 (1,5%)	98 (1,6%)
SAEs prowadzące do zgonu	8 (0,1%)	13 (0,2%)
Reakcje nadwrażliwości klasyfikowane jako SAEs	1 (0,0%)	4 (0,1%)

**Uwagi**

- Badanie przeprowadzono w sezonie 2021/2022 w Danii. Głównym celem badania była ocena możliwości prowadzenia pragmatycznych randomizowanych badań oceniających efektywność szczepienia przeciw grypie, zintegrowanych z rutynową praktyką szczepień z wykorzystaniem danych pochodzących z rejestrów.
- Randomizacja blokowa do dwóch grup w stosunku 1:1, przeprowadzona centralnie
- W badaniu nie zastosowano zaślepienia uczestników oraz personelu medycznego.
- Źródła danych: *Johansen 2023* (główna publikacja prezentująca wyniki badania + protokół), *Johansen 2022* (projekt badania)

DANFLU-1 (NCT05048589, EudraCT: 2021-003170-31, *Johansen 2023, Johansen 2022*)

- Do badania włączono osoby w wieku 65-79 lat, osoby starsze wykluczone z powodów etycznych: w momencie projektowania badania w Danii oferowano rutynowe szczepienia QIV-HD dla osób w wieku  $\geq 80$  lat.

## 18.10.3 Badania z randomizacją oceniające skuteczność szczepienia TIV-HD vs TIV-SD

### 18.10.3.1 Badanie *DiazGranados 2013*

Tabela 115. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *DiazGranados 2013*.

DiazGranados 2013 (NCT00976027, FIM07)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy IIIb, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	99 ośrodków w USA	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Prowadzono nadzór pasywny (odpowiednio poinstruowani uczestnicy badania powinni zgłosić się do ośrodka badawczego w sytuacji wystąpienia objawów grypopodobnych) oraz aktywny (cotygodniowy kontakt ośrodka badawczego z uczestnikiem badania) pod kątem występowania objawów grypopodobnych. Uczestników obserwowano od rozpoczęcia badania przez cały oceniany sezon grypowy (2009-2010) do dnia 30 kwietnia 2010 r.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowaniu, że w celu osiągnięcia 80% mocy statystycznej w wykazywaniu wyższości TIV-HD nad TIV-SD do badania, którego czas trwania zaplanowano na 3 lata należało włączyć 27 000 osób. Jednak badanie zostało przedwcześnie zakończone i w przeprowadzonych analizach uwzględniono uczestników badania zrekrutowanych w czasie pierwszego roku badania, stanowiących około 1/3 zaplanowanej liczby próby.		
Analiza statystyczna	Efektywność szczepionki TIV-HD w porównaniu do TIV-SD oszacowano jako $(1 - RR) \times 100$ . Przedziały ufności dla analizowanych punktów końcowych budowano w oparciu o metodę Cloppera-Pearsona dla proporcji. Analizy przeprowadzono w dwóch populacjach: PP oraz ITT. W analizie przeprowadzonej zgodnie z regułą <i>per-protocol</i> uwzględniono uczestników, którzy spełnili kryteria selekcji, otrzymali szczepionkę, do której zostali przypisani, mieli co najmniej jeden kontakt z ośrodkiem badawczym $\geq 28$ dni po szczepieniu, nie otrzymali innej szczepionki w okresie obserwacji w badaniu oraz nie odnotowano u nich żadnych odstępstw od protokołu mogących mieć wpływ na wiarygodność danych. W analizie przeprowadzonej zgodnie z podejściem ITT uwzględniono uczestników zaszczepionych, których analizowano zgodnie z grupą, do której zostali przypisani.		
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena występowania grypy potwierdzonej laboratoryjnie (potwierdzonej przez dodatni wynik hodowli lub PCR wymazu z nosogardła wykonanego w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów grypopodobnych zdefiniowanych zgodnie z protokołem jako wystąpienie <math>\geq 1</math> objawu ogólnoustrojowego [podwyższenie temperatury <math>&gt; 37,2</math> st. C, uczucie gorąca, dreszcze, zmęczenie, bóle głowy, ból mięśni] oraz <math>\geq 1</math> objawu z układu oddechowego [przekrwienie błony śluzowej nosa lub nieżyt nosa, ból gardła, kaszel, produkcja płwociny, świsty, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność lub ból klatki piersiowej związany z oddychaniem]) wywołanej przez typ/podtyp wirusa grypy antygenowo podobny do szczepu wirusa grypy uwzględnionego w szczepionce ocenianej w badaniu</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe (CT 2023d):</b></p>		

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

**DiazGranados 2013 (NCT00976027, FIM07)**

- Ocena występowania grypy potwierdzonej laboratoryjnie (potwierdzonej przez dodatni wynik hodowli lub PCR wymazu z nosogardła wykonanego w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów grypopodobnych zdefiniowanych zgodnie z protokołem) wywołanej przez dowolny typ/podtyp wirusa grypy
- Ocena występowania grypy potwierdzonej hodowlą (dodatni wynik testu wykonanego w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów grypopodobnych zdefiniowanych zgodnie z protokołem), wywołanej przez typ/podtyp wirusa grypy antygenowo podobny do szczepu wirusa grypy uwzględnionego w szczepionce ocenianej w badaniu.

**Interwencja i komparatory**

**Interwencja:** inaktywowana trójwalentna szczepionka wysokodawkowa typu split (60 µg hemaglutyniny na szczep) Fluzone High-Dose, produkowana przez Sanofi Pasteur, Swiftwater, PA, USA, numery serii: UD12307, UD12314

**Kontrola:** inaktywowana trójwalentna szczepionka w standardowej dawce typu split (15 µg hemaglutyniny na szczep) Fluzone, produkowana przez Sanofi Pasteur, Swiftwater, PA, USA, numer serii: UD12321

Skład antygenowy szczepionek był zgodny z zaleceniami VRBPAC dla sezonu 2009/2010:

- A/Brisbane/59/07 (H1N1)
- A/Uruguay/716/2007 X-175C (H3N2),
- B/Brisbane/60/2008.

Szczepionki dostarczono w strzykawkach o identycznym wyglądzie zewnętrznym o objętości 0,5 ml.

Obie szczepionki podawano w jednej dawce domięśniowo, w mięsień naramienny.

**Populacja**

Kryteria włączenia	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby w wieku <math>\geq 65</math> lat w stabilnym stanie</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby obłożnie chore, przykute do łóżka</li> <li>Osoby z ograniczeniem wolności</li> <li>Zespół Guillan- Barré w historii</li> <li>Ogólnoustrojowa nadwrażliwość lub zagrażająca życiu reakcja na szczepionkę ocenianą w badaniu (Fluzone) lub na jej składniki</li> <li>Rozpoznane lub podejrzewane zakażenie lub seropozytywność: HIV, HBV lub HCV</li> <li>Nadużywanie alkoholu lub uzależnienie od narkotyków mogące zakłócić przestrzeganie wizyt i procedur określonych w badaniu</li> <li>Otępienie lub zaburzenia funkcji poznawczych mogące zakłócić przestrzeganie wizyt i procedur określonych w badaniu</li> <li>Udział w innym eksperymentalnym badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania oraz w trakcie badania</li> <li>Szczepienie przeciw grypie w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>Otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> <li>Małopłytkowość, zaburzenia krzepnięcia krwi lub stosowanie antykoagulantów stanowiące przeciwwskazanie do szczepienia domięśniowego</li> </ul>

Charakterystyka populacji <sup>^</sup>	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD)	Rasa kaukaska, n (%)	Choroby współistniejące w historii, n (%)			Wcześniejsze szczepienie przeciw grypie, n (%)
				Zaburzenia układu immunologicznego	Choroby metaboliczne	Choroby kardiologiczne	
TIV-HD, N = 6108	2840 (46,5%)	72,8 (6,0)	5198 (85,1%)	2714 (44,4%)	3878 (63,5%)	1468 (24,0%)	5427 (88,9%)
TIV-SD, N = 3050	1403 (46,0%)	72,8 (5,9)	2590 (84,9%)	1342 (44,0%)	1847 (60,6%)	732 (24,0%)	2692 (88,3%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wg autorów wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne uczestników badania w obu analizowanych grupach były podobne.						

**DiazGranados 2013 (NCT00976027, FIM07)**

Przeptyw chorych	Randomizacja	Otrzyma- nie do- wolnej szcze- pionki	Otrzyma- nie szcze- pionki zgodnie z randomi- zacją	Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu					Analiza ITT	Analiza PP
				Utrata z obserwa- cji	Nieprze- strzeżenie protokołu	Decyzja uczest- nika	AEs	Ogółem		
TIV-HD	6117 (100%)	6107 (99,8%)	6106 (99,8%)	208 (3,4%)	60 (1,0%)	107 (1,7%)	36 (0,6%)	411 (6,7%)	6107 (99,8%)	6013 (98,3%) <sup>1</sup>
TIV-SD	3055 (100%)	3051 (99,9%)	3049 (99,8%)	103 (3,4%)	27 (0,9%)	66 (2,2%)	19 (0,6%)	215 (7,0%)	3051 (99,9%)	3008 (98,5%) <sup>2</sup>
Ogółem	9172 (100%)	9158 (99,8%)	9155 (99,8%)	311 (3,4%)	87 (0,9%)	173 (1,9%)	54 (0,6%)	626 (6,8%)	9158 (99,8%)	9021 (98,4%)

- 1 z analizy wykluczono 104 osoby z powodu: nieotrzymania szczepionki przypisanej w procesie randomizacji (n=11), niespełnienia kryteriów selekcji (n=12), braku kontaktu z ośrodkiem badawczym (n=45), otrzymania innej szczepionki przeciw grypie niż oceniana w badaniu w okresie obserwacji (n=20) oraz z innych powodów (n=16);
- 2 z analizy wykluczono 47 osób z powodu: nieotrzymania szczepionki przypisanej w procesie randomizacji (n=6), niespełnienia kryteriów selekcji (n=4), braku kontaktu z ośrodkiem badawczym (n=23), otrzymania innej szczepionki przeciw grypie niż oceniana w badaniu w okresie obserwacji (n=8) oraz z innych powodów (n=6).

**Wyniki****Analiza skuteczności**

- Nie odnotowano zdarzeń spełniających kryteria pierwszorzędowego punktu końcowego w okresie obserwacji (potwierdzona laboratoryjnie grypa wywołana przez szczep wirusa grypy antygenowo podobny do szczepu uwzględnionego w szczepionce)
- W badaniu odnotowano 22 przypadki grypy potwierdzonej laboratoryjnie wywołanej przez dowolny szczep wirusa grypy:  
Analiza PP: TIV-HD vs TIV-SD: 14/6013 (2,33/1000 osób) vs 8/3008 (2,66/1000 osób), rVE: 12,5% (95% CI: -140,9; 65,7)  
Analiza ITT: TIV-HD vs TIV-SD: 14/6107 (2,29/1000 osób) vs 8/3051 (2,62/1000 osób), rVE: 12,6% (95% CI: -140,5; 65,8)

rVE (z ang. *relative vaccine efficacy*) – efektywność względna szczepienia

**Uwagi**

- Całkowity czas trwania badania zaplanowano na 3 lata. Jednak pierwszy rok badania przypadł na sezon, w którym wystąpiła pandemia grypy, co wiązało się z brakiem stwierdzenia przypadków grypy ocenianych w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego – grypy potwierdzonej laboratoryjnie wywołanej przez typy/podtypy wirusa grypy antygenowo podobne do szczepów wirusa grypy uwzględnionych w ocenianej szczepionce. W związku z tym niniejsze badanie zakończono przedwcześnie i zastąpiono je przez inne badanie mające na celu wykazanie wyższości TIV-HD w porównaniu do TIV-SD (badanie *DiazGranados 2014*, NCT01427309, FIM12).
- Randomizacja blokowa w stosunku 2:1 do dwóch grup z wykorzystaniem systemu IWRS.
- Zastosowano podwójne zaślepienie obejmujące uczestników badania oraz badaczy.
- Badanie włączono do niniejszej analizy w celu oceny skuteczności klinicznej szczepionek wysokodawkowych w porównaniu do szczepionek w standardowej dawce. W badaniu autorzy oceniali także immunogenność oraz bezpieczeństwo porównywanych szczepionek, co nie było istotne dla niniejszej analizy i w związku z tym przedstawiono jedynie dane i wyniki dla skuteczności klinicznej przedstawione w ocenianym badaniu.
- Część danych pochodzi ze strony *clinicaltrials.gov* (CT 2023d).

### 18.10.3.2 Badanie *DiazGranados 2014*

Tabela 116. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *DiazGranados 2014*.

DiazGranados 2014 (NCT01427309, FIM12)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy IIIb-IV z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	126 ośrodków w USA i Kanadzie	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji wynosił 6-8 miesięcy w każdym sezonie grypowym ocenianym w badaniu (2011-2012 oraz 2012-2013). Okres obserwacji trwał od 14 dni po szczepieniu do 30 kwietnia w każdym roku, nadzór obejmował: kontakt telefoniczny ośrodków z uczestnikami (dwa razy w tygodniu od początku stycznia do końca lutego oraz raz w tygodniu od początku obserwacji do końca grudnia oraz od początku marca do zakończenia obserwacji) oraz zgłoszenia uczestników do ośrodka badawczego w sytuacji wystąpienia objawów oddechowych. Obserwacja pod kątem bezpieczeństwa trwała do 15 maja w każdym roku.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że w celu uzyskania 80% mocy w wykazywaniu wyższej skuteczności TIV-HD w porównaniu do badania należy włączyć 30 000 uczestników, przy przyjęciu następujących założeń: efektywność względna pomiędzy szczepionkami równa 30% oraz częstość występowania grypy wynosząca 2%. Jako kryterium pozwalające na stwierdzenie wyższości TIV-HD nad TIV-SD przyjęto dolną granicę przedziału ufności dla względnej efektywności ocenianych szczepionek przekraczającą 9,1% w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego. Wartość 9,1% przyjęta po uzyskaniu zgody FDA pozwalała na zapewnienie, że ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego będzie o co najmniej 10% wyższe po szczepieniu QIV-SD niż po szczepieniu QIV-HD.		
Analiza statystyczna	Efektywność względną ocenianych szczepionek szacowano jako 1- RR. Przedziały ufności dla ocenianych punktów końcowych budowano w oparciu o metodę Cloppera-Pearsona dla proporcji. Istotność statystyczną definiowano jako 95% przedział ufności niezawierający 0 (dla względnej efektywności szczepionek oraz dla różnicy odsetków seroprotekcji) oraz 95% przedział ufności niezawierający 1 dla ryzyka względnego oraz dla stosunku średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) pomiędzy grupami. Skuteczność i efektywność ocenianych szczepionek analizowano w dwóch populacjach: ITT oraz PP. W analizie przeprowadzonej zgodnie z podejściem ITT uwzględniono wszystkich uczestników, którzy otrzymali szczepienie i oceniano ich w grupach, do których zostali przypisani podczas randomizacji. Dodatkowo przeprowadzono analizę zgodnie z regułą <i>per-protocol</i> .		
Punkty końcowe (protokół)	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena występowania (<math>\geq 14</math> dni po szczepieniu TIV-HD oraz TIV-SD) grypy potwierdzonej laboratoryjnie (dodatni wynik hodowli i/lub dodatni wynik PCR wymazu z nosogardłą) wywołanej przez dowolny typ oraz podtyp wirusa grypy, prezentującej się klinicznie jako choroba grypopodobna definiowana zgodnie z protokołem jako choroba układu oddechowego z bólem gardła, kaszlem, produkcją płwociny, świsłami lub dusznością przebiegającymi wraz z co najmniej jednym z następujących objawów: temperatura <math>&gt; 37,2</math> st. C, dreszcze, zmęczenie, bóle głowy lub ból mięśni</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena występowania (<math>\geq 14</math> dni po szczepieniu TIV-HD oraz TIV-SD) laboratoryjnie potwierdzonej grypy, poszczególne oceniane drugorzędowe punkty końcowe różniły się: definicjami klinicznymi choroby grypopodobnej, metodami potwierdzenia laboratoryjnego rozpoznania grypy oraz stopniem podobieństwa szczepów wirusa grypy wywołujących chorobę do antygenów wirusa grypy uwzględnionych w szczepionce.</li> </ul> <p><b>Obserwacyjne punkty końcowe:</b></p>		



**DiazGranados 2014 (NCT01427309, FIM12)**

- Ocena występowania w ciągu 30 dni od wystąpienia laboratoryjnie potwierdzonej grypy lub objawów grypopodobnych, niezależnie od laboratoryjnego potwierdzenia grypy, następujących zdarzeń: zapalenie płuc, nowy przypadek lub zaostrzenie choroby układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, hospitalizacje, wizyty na SOR, nie-rutynowe wizyty lekarskie, stosowanie leków (przeciwgorączkowych, przeciwbólowych, NLPZ, przeciwwirusowych oraz antybiotyków).

**Interwencja i komparatory**

**Interwencja:** inaktywowana trójwalentna wysokodawkowa szczepionka typu split Fluzone High-Dose (60 µg hemaglutyniny na szczep), produkowana przez Sanofi Pasteur.

**Kontrola:** inaktywowana trójwalentna szczepionka typu split w standardowej dawce Fluzone (15 µg hemaglutyniny na szczep), produkowana przez Sanofi Pasteur

Skład antygenowy szczepionek był zgodny z rekomendacjami FDA dla danego sezonu grypowego:

Pierwszy rok badania (sezon 2011-2012):

- A/California/7/2009 (H1N1),
- A/Victoria/210/2009 (H3N2),
- B/Brisbane/60/2008.

Drugi rok badania. (sezon 2012-2013):

- A/California/7/2009 (H1N1),
- A/Victoria/361/2011 (H3N2),
- B/Texas/6/2011 (B/Wisconsin/1/2010-like virus).

Obie szczepionki podawano domięśniowo w pojedynczej dawce o objętości 0,5 ml, w mięsień naramienny.

**Leczenie towarzyszące** (protokół): w momencie rozpoczęcia badania zbierano informacje na temat stosowanego leczenia immunosupresyjnego: długotrwałe leczenie systemowe kortykosteroidami (definiowane jako stosowanie kortykosteroidów codziennie lub co drugi dzień przed okres  $\geq 2$  tygodni w dawce  $\geq 20$  mg prednizonu w ciągu 3 miesięcy przed szczepieniem) oraz chemioterapia lub radioterapia (w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania).

W ciągu 30 dni od wystąpienia choroby ocenianej w badaniu (laboratoryjnie potwierdzona grypa lub objawy grypopodobne, niezależnie od potwierdzenia rozpoznania grypy) zbierano informacje na temat rozpoczęcia stosowania lub zwiększenia dawkowania: leków przeciwgorączkowych/przeciwbólowych/NLPZ, leków przeciwwirusowych oraz antybiotyków.

**Populacja**

Kryteria włączenia		Populacja				
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 65</math> lat</li> <li>▪ Zdolność do przestrzegania</li> <li>▪ Brak średnio ciężkiej lub poważnej choroby o ostrym przebiegu</li> </ul>						
Kryteria wykluczenia		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zespół Guillan-Barré w historii</li> <li>▪ Ogólnoustrojowa nadwrażliwość lub zagrażająca życiu reakcja na szczepionkę ocenianą w badaniu lub na jej składniki</li> <li>▪ Szczepienie przeciw grypie w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>▪ Małopłytkowość, zaburzenia krzepnięcia krwi lub stosowanie antykoagulantów stanowiące przeciwskazanie do szczepienia domięśniowego</li> <li>▪ Ołężenie, zaburzenia funkcji poznawczych, nadużywanie alkoholu lub uzależnienie od narkotyków mogące zakłócić przestrzeganie wizyt i procedur określonych w badaniu</li> <li>▪ Udział w innym eksperymentalnym badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania oraz w czasie badania</li> <li>▪ Osoby biorące udział w badaniu (badacze) lub osoby przez nie zatrudnione, lub będące bliskimi członkami rodziny lub osoby z ograniczeniem wolności</li> </ul>				
Charakterystyka populacji <sup>^</sup>	Płeć żeńska, n (%)	Wiek, średnia (SD)	Rasa biała, n (%)	$\geq 1$ wyróżniona choroba współistniejąca <sup>^</sup> , n (%)	$\geq 2$ wyróżnione choroby współistniejące <sup>1</sup> , n (%)	Szczepienie przeciw grypie w poprzednim sezonie grypowym, n (%)
<b>TIV-HD, N = 15 990</b>	9,131 (57,1%)	73,3 (5,8)	15,103 (94,4%)	10,750 (67,2%)	5,385 (33,7%)	11,758 (73,5%)

## DiazGranados 2014 (NCT01427309, FIM12)

TIV-SD, N = 15 993 8,963 (56,0%) 73,3 (5,8) 15,167 (94,8%) 10,752 (67,2%) 5,403 (33,8%) 11,773 (73,6%)

<sup>^</sup> do wyróżnionych chorób współistniejących należały choroby układu sercowo-naczyniowego oraz choroby układu oddechowego: choroba wieńcowa, migotanie przedsionków, choroby zastawkowe serca, zastoinowa niewydolność serca, POChP i astma oraz anemia sierpowata, cukrzyca, niedoczynność tarczycy, padaczka, udar mózgu, uszkodzenie rdzenia kręgowego, choroba Parkinsona, przewlekła choroba nerek, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby, AIDS, choroba nowotworowa, długotrwałe leczenie systemowe kortykosteroidami oraz inne terapie immunosupresyjne.

## Wyjściowe różnice między grupami

Wg autorów nie odnotowano istotnych różnic w charakterystykach wyjściowych pomiędzy grupami.

Przebieg chorych	Randomizacja <sup>1</sup>	Otrzyma- nie do- wolnej szcze- pionki	Otrzyma- nie szcze- pionki, przypisa- nej w procesie randomi- zacji	Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu						
				Utrata z obserwa- cji	Nieprze- strzega- nie pro- tokółu	Decyzja uczest- nika	AEs	Ogółem	Analiza ITT	Analiza PP
TIV-HD	15 991 (100%)	15 990 (>99,9%)	15 982 (99,9%)	252 (1,6%)	167 (1,0%)	210 (1,3%)	105 <sup>2</sup> (0,7%)	734 (4,6%)	15 990 <sup>4</sup> (>99,9%)	15 892 <sup>6</sup> (99,4%)
TIV-SD	15 998 (100%)	15 993 (>99,9%)	15 983 (99,9%)	280 (1,8%)	195 (1,2%)	206 (1,3%)	107 <sup>3</sup> (0,7%)	788 (4,9%)	15 993 <sup>5</sup> (>99,9%)	15 911 <sup>7</sup> (99,5%)
Ogółem	31 989 (100%)	31 983 (>99,9%)	31 965 (99,9%)	532 (1,7%)	362 (1,1%)	416 (1,3%)	212 (0,7%)	1522 (4,8%)	31 983 (>99,9%)	31 803 (99,4%)

- 1 obejmuje uczestników randomizowanych w całym okresie trwania badania, uwzględnionych w randomizacji przeprowadzonej w pierwszym oraz w drugim roku badania, w tym 14 500 uczestników włączono w pierwszym roku oraz 17 489 – w drugim, 7645 uczestników wzięło udział w badaniu w obu analizowanych sezonach grypowych, zostało dwukrotnie poddanych randomizacji i dwukrotnie ich analizowano;
- 2 w tym u 102 osób odnotowano ciężkie (*serious*) AE;
- 3 w tym u 106 osób odnotowano ciężkie (*serious*) AE;
- 4 jeden uczestnik poddany randomizacji nie otrzymał żadnej szczepionki i nie został uwzględniony w analizie;
- 5 pięciu uczestników poddanych randomizacji nie otrzymało żadnej szczepionki i nie zostali uwzględnieni w analizie;
- 6 z analiz wykluczono 99 uczestników z powodu: nieotrzymania szczepionki przypisanej w procesie randomizacji (n=9), niespełnienia kryteriów selekcji (n=10); braku ani jednej wizyty kontrolnej w trakcie badania (n=57), otrzymania innej szczepionki przeciw grypie w okresie obserwacji (n=16) oraz z innych powodów (n=7);
- 7 z analiz wykluczono 87 uczestników z powodu: nieotrzymania szczepionki przypisanej w procesie randomizacji (n=15), niespełnienia kryteriów selekcji (n=7); braku ani jednej wizyty kontrolnej w trakcie badania (n=36), otrzymania innej szczepionki przeciw grypie w okresie obserwacji (n=20) oraz z innych powodów (n=9).

## Wyniki

## Analiza skuteczności

Ocena występowania grypy potwierdzonej laboratoryjnie (dodatni wynik hodowli i/lub PCR wymazu z nosogardła), analiza ITT

	TIV-HD, N = 15 990, n (%)	TIV-SD, N = 15 993, n (%)	rVE (95% CI) [%]
<b>Choroba wywołana przez dowolny typ/podtyp wirusa grypy</b>			
Grypa potwierdzona laboratoryjnie, zdefiniowana protokołem (pierwszorzędowy punkt końcowy)	228 (1,4%)	301 (1,9%)	24,2 (9,7; 36,5)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie, zmodyfikowana definicja CDC <sup>1</sup>	96 (0,6%)	121 (0,8%)	20,6 (-4,6; 39,9)

**DiazGranados 2014 (NCT01427309, FIM12)**

Grypa potwierdzona laboratoryjnie, ogólna choroba układu oddechowego <sup>2</sup>	316 (2,0%)	387 (2,4%)	18,3 (5,0; 29,8)
---	------------	------------	------------------

**Choroba wywołana przez szczep wirusa grypy antygenowo podobny do szczepu uwzględnionego w ocenianej szczepionce**

Grypa potwierdzona laboratoryjnie, zdefiniowana protokołem	73 (0,5%)	113 (0,7%)	35,4 (12,5; 52,5)
--	-----------	------------	-------------------

Grypa potwierdzona laboratoryjnie, zmodyfikowana definicja CDC <sup>1</sup>	26 (0,2%)	51 (0,3%)	49,0 (16,7; 69,5)
---	-----------	-----------	-------------------

Grypa potwierdzona laboratoryjnie, ogólna choroba układu oddechowego <sup>2</sup>	106 (0,7%)	146 (0,9%)	27,4 (6,1; 44,0)
---	------------	------------	------------------

1 definiowana jako: choroba układu oddechowego objawiająca się kaszlem lub bólem gardła, z towarzyszącym podwyższeniem temperatury > 37,2 st. C;

2 definiowana jako wystąpienie ≥ 1 z następujących objawów: katar, przekrwienie błony śluzowej nosa lub nieżyt nosa, ból gardła, kaszel, produkcja płwociny, świsty, duszność.

**Ocena występowania hospitalizacji oraz ciężkich zdarzeń sercowo-oddechowych o możliwym związku z grypą, analiza ITT (DiazGranados 2015a)**

	TIV-HD n/N (odsetek zdarzeń na 1000 osobołat)	TIV-SD n/N (odsetek zdarzeń na 1000 osobołat)	RR (95% CI)	rVE (95% CI) [%]
<b>Hospitalizacje</b>				
Pierwszy rok badania	797/7253 (109,89)	793/7244 (109,47)	1,00 (0,91; 1,10)	-0,4 (-10,1; 8,5) [N=14497]
Drugi rok badania	733/8737 (83,90)	850/8749 (97,15)	0,86 (0,79; 0,95)	13,6 (5,1; 21,4) [N=17486]
Cały okres trwania badania (pierwszy oraz drugi rok)	1530/15990 (95,68)	1643/15993 (102,73)	0,93 (0,87; 1,00)	6,9 (0,5; 12,8) [N=31983]
<b>Ciężkie zdarzenia sercowo-oddechowe</b>				
Pierwszy rok badania	204/7253 (28,13)	236/7244 (32,58)	0,86 (0,72; 1,04)	13,7 (-3,8; 28,2) [N=14497]
Drugi rok badania	224/8737 (25,64)	284/8749 (32,46)	0,79 (0,66; 0,94)	21,0 (6,1; 33,5) [N=17486]
Cały okres trwania badania (pierwszy oraz drugi rok)	428/15990 (26,77)	520/15993 (32,51)	0,82 (0,73; 0,93)	17,7 (6,6; 27,4) [N=31983]

rVE (z ang. *relative vaccine effectiveness*) – efektywność względna szczepionek.

**Uwagi**

- Badanie przeprowadzono w dwóch sezonach grypowych: 2011-2012 oraz 2012-2013.
- Sezony grypowe, w których przeprowadzono badanie charakteryzowały się heterogenicznością: w sezonie 2011-2012 obserwowano niską aktywność wirusa grypy a skład antygenowy szczepionek był średnio lub wysoko zgodny ze szczepami krążącymi w środowisku. W sezonie 2012-2013 obserwowano wysoką aktywność wirusa grypy, a dopasowanie ocenianych szczepionek oraz szczepów wirusa grypy krążących w środowisku było niskie.
- W każdym roku przeprowadzono randomizację blokową w stosunku 1:1 z wykorzystaniem systemu IWRS. Uczestników, którzy uczestniczyli w badaniu obu latach randomizowano dwukrotnie.

**DiazGranados 2014 (NCT01427309, FIM12)**

- Zastosowano podwójne zaślepienie obejmujące uczestników, badaczy oraz personel badania.
- Badanie włączono do niniejszej analizy w celu oceny skuteczności klinicznej szczepionek wysokodawkowych w porównaniu do szczepionek w standardowej dawce. W badaniu autorzy oceniali także immunogenność oraz bezpieczeństwo porównywanych szczepionek, co nie było istotne dla niniejszej analizy i w związku z tym przedstawiono jedynie dane i wyniki dla skuteczności klinicznej przedstawione w ocenianym badaniu.
- Źródła danych: publikacja *DiazGranados 2014* (główna publikacja prezentująca wyniki badania + protokół badania), *DiazGranados 2015* (wyniki analiz w podgrupach wyróżnionych w zależności od wieku, obecności chorób współistniejących zwiększających ryzyko powikłań grypy oraz stanów związanych z zespołem słabości), *DiazGranados 2015a* (wyniki analiz dodatkowych przedstawiających efektywność TIV-HD w porównaniu do TIV-SD w zapobieganiu hospitalizacji oraz ciężkich zdarzeń sercowo-oddechowych o możliwym związku z gripą).

**18.10.3.3 Badanie Gravenstein 2017**Tabela 117. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Gravenstein 2017*.

<b>Gravenstein 2017 (NCT01815268)</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Badanie randomizowane z zastosowaniem klasteryzacji, z pojedynczym zaślepieniem		
<b>Zaślepienie</b>	Pojedyncze zaślepienie – zastosowano zaślepienie analityków oraz badaczy z analizujących dane, które utrzymano do zakończenia analiz, nie zaślepiono rezydentów oraz personelu domowi opieki włączonych do badania.		
<b>Skala Jadad</b>	2/5 (R2;B0;W0)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	II A
<b>Liczba ośrodków</b>	823 ośrodki w USA	<b>Sponsor</b>	Sanofi Pasteur
<b>Okres obserwacji</b>	Całkowity okres obserwacji w badaniu obejmował sezon grypowy 2013-2014 (od 1 listopada 2013 do 31 maja 2014). Obserwację uczestników prowadzono do wystąpienia zgonu, utraty z obserwacji lub do zakończenia badania.		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Przyjęto następujące założenia: 0,375 hospitalizacji na 1000 osobodni (lub 6,8% na 6 miesięcy), średnio 105 rezydentów obserwowanych przez okres 6 miesięcy w każdym włączonym ośrodku, współczynnik zmienności odsetków pomiędzy klastrami wynoszący od 0,3 do 0,4. Przy przyjętych założeniach, oszacowano, że w celu uzyskania 80% mocy statystycznej w wykrywaniu minimalnej istotnej różnicy (wynoszącej 15%) w hospitalizacjach z powodu choroby układu oddechowego po szczepieniu TIV-HD w porównaniu do TIV-SD w przynajmniej jednej grupie (test dwustronny, poziom istotności 5%) do każdej grupy należy włączyć od 194 do 250 ośrodków.		
<b>Analiza statystyczna (Gravenstein 2017, Gravenstein 2016)</b>	Badanie przeprowadzono w schemacie czynnikowym 2x2, w związku z czym zaplanowano wykorzystanie w analizach modelu regresji, pozwalającego na ocenę efektu dawki szczepionki stosowanej u rezydentów, szczepienia oferowanego personelowi ośrodka oraz ich interakcję. W sytuacji stwierdzenia braku istotności statystycznej w teście oceniającym interakcję analizowanych czynników, dalsze analizy zaplanowano przeprowadzenie dalszych analiz z wykluczeniem ich interakcji. W związku z możliwym zwiększeniem błędów typu I spowodowanym przeprowadzeniem dwustopniowych analiz, dodatkowo zaplanowano przeprowadzenie oceny porównującej osobno każdą z grup interwencji z grupą kontrolną (szczepionka w standardowej dawce stosowana u rezydentów oraz wyłącznie standardowe postępowanie u personelu). Analizy pierwszorzędowego oraz drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z podejściem ITT, z dopasowaniem względem klastru oraz zmiennych zakłócających ocenianych na poziomie uczestnika oraz ośrodka (wykorzystywano średnie wartości dla ośrodków a wartości parametrów odnotowane u danej osoby traktowano jako odchylenia od średniej obserwowanej w ośrodku)..Do		

**Gravenstein 2017 (NCT01815268)**

analizowanych zmiennych należały: wiek, stan sprawności wg ADL, funkcjonowanie poznawcze, obecność niewydolności serca oraz hospitalizacje w poprzednich latach.

W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego wykorzystano model regresji Poissona. Przeprowadzono analizę z dopasowaniem dla następujących zmiennych, ocenianych z podziałem na czynniki odnotowane na poziomie ośrodka i uczestnika: występowanie hospitalizacji w poprzednim roku w danym ośrodku, wiek uczestnika badania, wyjściowy wynik oceny stanu sprawności wg ADL, funkcjonowanie poznawcze oraz występowanie niewydolności serca w historii. Wyniki przedstawiono jako ryzyko względne nieskorygowane oraz skorygowane wraz z przedziałami ufności.

Występowanie zgonów u uczestników badania analizowano jako czas do wystąpienia zdarzenia z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa.

Obserwację uczestników badania ucinano w momencie zgonu, utraty z obserwacji lub zakończenia obserwacji w badaniu (zakończenie sezonu grypowego – 31 maja 2014).

W analizie stanu sprawności (ocena wg skali ADL, z ang. *Activities of Daily Living*) wykorzystano zmodyfikowany model regresji Poissona po przekształceniu na dane dychotomiczne.

Analizy przeprowadzono zgodnie z podejściem ITT. Analizy przeprowadzono w populacji całkowitej (MDS) oraz w populacji FFS, stanowiącej jej podgrupę. Całkowitą analizowaną populację autorzy badania określili jako MDS. Wynikało to ze sposobu zbierania danych, opierających się dla większości punktów końcowych na danych odnotowanych w Minimalnym Zestawie Danych (MDS, z ang. Minimum Data Set), rejestrujących podstawowe dane dotyczące stanu fizycznego i psychicznego oraz interwencji medycznych u uczestnika, które powinno być zaimplementowane u wszystkich osób przebywających w domach opieki certyfikowanych przez Medicare w USA (i w związku z tym u wszystkich osób włączonych do badania). Populacja FFS obejmowała beneficjentów programu Medicare ubezpieczonych w modelu płatności za usługę (FFS, z ang. *fee for service*). Jedynie w ramach tego ubezpieczenia dostępne są dane dla głównego rozpoznania stanowiącego przyczynę przyjęcia do szpitala finansowanego, w związku z tym tylko w tej populacji (FFS) możliwa była ocena pierwszorzędowego punktu końcowego.

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- Ocena efektywności ocenianej szczepionki (TIV-HD) w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu choroby układu oddechowego lub choroby grypopodobnej (dane zbierane na podstawie zgłoszeń Medicare dla kodów ICD-9: 460-466, 480-488, 490-496, 500-518) u osób długoterminowo przebywających w domach opieki w porównaniu do szczepienia TIV-SD w okresie obserwacji – w sezonie grypowym 2013-2014 (od 1 listopada 2013 do 31 maja 2014) (populacja FFS)

**Punkty  
końcowe**

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- Ocena występowania hospitalizacji z dowolnej przyczyny w okresie obserwacji – w sezonie grypowym 2013-2014 (od 1 listopada 2013 do 31 maja 2014) (populacje MDS, FFS)
- Ocena występowania zgonów z dowolnej przyczyny (populacje MDS, FFS)
- Ocena pogorszenia stanu sprawności ocenianego w 28-punktowej skali ADL (z ang. *Activites of Daily Living*) (jako minimalną istotną klinicznie zmianę przyjęto spadek wyniku o  $\geq 4$  punkty) (populacja MDS)

**Interwencja i komparatory**

**Interwencja:** wysokodawkowa trójwalentna szczepionka Fluzone High-Dose

**Kontrola:** trójwalentna szczepionka w standardowej dawce Fluzone.

Do każdego ośrodka dostarczano szczepionki przypisane w procesie randomizacji bez zaślepienia. Do ośrodków przypisanych do stosowania szczepionki wysokodawkowej przesłano także zapas szczepionek w standardowej dawce dla przebywających w ośrodku rezydentów w wieku  $< 65$  lat.

Zalecono stosowanie postępowania standardowego dla danego ośrodka w sytuacjach takich jak odmowa przyjęcia szczepienia lub życzenie otrzymania innej szczepionki. Odmowę szczepienia należało odnotować w MDS.

**Populacja**

**Efluelda**

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

## Gravenstein 2017 (NCT01815268)

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby przebywające w domach opieki kwalifikujących się do badania (włączano domy opieki certyfikowane przez Medicare znajdujące się w odległości ≤ 50 mil od miasta, w którym znajdował się ośrodek raportujący CDC)</li> <li>Wiek ≥ 65 lat</li> <li>Przebywanie w ośrodku długoterminowo (przez ≥ 90 dni przed rozpoczęciem badania)</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podano szczegółowo kryteriów wykluczenia uczestników badania, z badania wykluczano domy opieki niespełniające kryteriów włączenia do badania, do których zaliczono: ośrodki, w których długoterminowo przebywało &lt; 50 osób, ośrodki, w których &gt; 20% rezydentów stanowiły osoby &lt; 65 roku życia, ośrodki, w których już wdrożono szczepienie szczepionką wysokodawkową przeciw grypie, ośrodki szpitalne oraz ośrodki nieimplementujące narzędzia MDS w rejestrowaniu podstawowych danych dotyczących rezydentów</li> </ul>

Charakterystyka populacji <sup>A</sup>	Płeć żeńska, n (%)	Wiek, średnia (SD)	Stan sprawności wg ADL, średnia (SD)	Choroby współistniejące w historii, n (%)					
				Niewydolność serca	Zawał serca, udar mózgu, TIA	Nadciśnienie	Cukrzyca	Astma, POChP lub inna przewlekła choroba płuc	Choroba Alzheimera i otępienia
<b>TIV-HD, N = 26639</b>	19 262 (72%)	83.6 (8.8)	17,1 (6,7)	5415 (20%)	5259 (20%)	21 109 (79%)	9055 (34%)	5274 (20%)	16 971 (64%)
<b>TIV-SD, N = 26369</b>	19 016 (72%)	83.6 (8.9)	17,4 (6,5)	5457 (21%)	5401 (20%)	20 842 (79%)	9190 (35%)	5425 (21%)	16 796 (64%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wyjściowe charakterystyki były podobne pomiędzy analizowanymi grupami (TIV-HD vs TIV-SD) zarówno w całej analizowanej populacji (MDS), jak i w podgrupie FFS.								
Przeptyw chorych	Rezydenci ośrodków włączonych do badania ogółem	Rezydenci niespełniający kryteriów włączenia <sup>1</sup>	Rezydenci w wieku ≥ 65 lat przebywający w ośrodku długoterminowo (uczestnicy badania)	Analiza ITT (populacja MDS)	Podgrupa FFS <sup>2</sup>				
<b>TIV-HD<sup>3</sup></b>	46245	19606	26639 (100%)	26639 (100%)	19127 (72%)				
<b>TIV-SD</b>	46024	19655	26369 (100%)	26369 (100%)	19129 (73%)				
<b>Ogółem</b>	92269	39261	53008 (100%)	53008 (100%)	38256 (72,2%)				

- osoby w wieku < 65 lat, przebywające w ośrodku krótko- lub długoterminowo, zwolnione z ośrodka na wstępnym etapie badania;
- podgrupa obejmowała uczestników badania ubezpieczonych w ramach programu Medicare w modelu płatności za usługę (FFS, z ang. *fee for service*), stanowiła populację, w której analizowano pierwszorzędowy oraz większość drugorzędowych punktów końcowych;
- ośrodki, w których rezydenci otrzymywali TIV-HD podczas randomizacji trafiły do dwóch grup różniących się szczepieniem oferowanym personelowi ośrodka (TIV-SD oferowane dodatkowo do standardowych procedur vs stosowanie wyłącznie standardowych procedur). Z uwagi na brak istotnych różnic w poziomie wyszczepialności personelu w obu wymienionych grupach oraz podobną zależność zaobserwowaną w grupach, w których rezydenci ośrodków otrzymywali szczepienie TIV-SD, autorzy przeprowadzili analizy zbiorczo dla wszystkich ośrodków, w których rezydenci otrzymywali szczepienie TIV-HD w porównaniu do wszystkich ośrodków, w których rezydentów szczepiono TIV-SD.

## Wyniki

## Analiza skuteczności

## Analiza w populacji FFS

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

**Gravenstein 2017 (NCT01815268)**

	TIV-HD, N = 19127	TIV-SD, N = 19129	RR (95% CI)	RR (95% CI), skorygowany <sup>^</sup>
<b>Hospitalizacje z dowolnej przyczyny,</b>				
Całkowita liczba osobodni	3 435 791	3 404 286	-	-
Hospitalizacje z dowolnej przyczyny, n (odsetek/1000 osobodni)	3509 (1,021)	3788 (1,113)	0,920 (0,859; 0,985) p=0,017	0,915 (0,863; 0,970) p=0,0028 [N=38225]
<b>Hospitalizacje z powodu choroby układu oddechowego</b>				
Całkowita liczba osobodni	3 702 742	3 685 821	-	-
Hospitalizacje z powodu choroby układu oddechowego, n (odsetek/1000 osobodni) – pierwszorzędowy punkt końcowy	686 (0,185)	778 (0,211)	0,888 (0,785; 1,005) p=0,061	0,873 (0,776; 0,982) p=0,023 [N=38225]
Hospitalizacje z powodu zapalenia płuc, n (odsetek/1000 osobodni)	247 (0,067)	309 (0,084)	0,809 (0,970; 0,976) p=0,027	0,791 (0,267; 0,953) p=0,013 [N=38225]
Zgony bez wcześniejszej hospitalizacji z powodu choroby układu oddechowego	2777 (0,749)	2788 (0,756)	0,992 (0,935; 1,053) p=0,80	-
Zgony	3030 (0,818)	3083 (0,836)	0,981 (0,927; 1,038) p=0,50	-

**Analiza w populacji MDS**

	TIV-HD, N = 26639	TIV-SD, N = 26369	RR (95% CI)	RR (95% CI), skorygowany <sup>^</sup>
Całkowita liczba osobodni	4 644 618	4 558 604	-	-
Hospitalizacje z dowolnej przyczyny, n (odsetek/1000 osobodni)	5251 (1,131)	5513 (1,209)	0,936 (0,874; 1,000) p=0,057	0,933 (0,884; 0,985) p=0,012 [N=52968]
Zgony bez wcześniejszej hospitalizacji	2998 (0,645)	2858 (0,627)	1,034 (0,963; 1,111) p=0,35	-
Zgony	4542 (0,978)	4531 (0,994)	0,989 (0,938; 1,042) p=0,67	0,985 (0,931; 1,038) p=0,57 [N=52968]

<sup>^</sup> analiza skorygowana o zmienne zakłócające oceniane na poziomie uczestników i ośrodków: wiek, stan sprawności wg ADL, funkcjonowanie poznawcze, hospitalizacja w poprzednim roku, przewlekła niewydolność serca. Jeden ośrodek nie raportował danych na temat czynników zakłócających i został wykluczony z przeprowadzonych analiz skorygowanych. W analizie uwzględniono 817 ośrodków.

**Uwagi**

- Badanie przeprowadzono w sezonie grypowym 2013-2014.

**Gravenstein 2017 (NCT01815268)**

- Zastosowano pojedyncze zaślepienie. Z powodów etycznych oraz praktycznych nie zaślepiono rezydentów oraz personelu domów opieki włączonych do badania. Zastosowano zaślepienie analityków oraz badaczy prowadzących ocenę surowych danych (zakodowano dane na poziomie ośrodków oraz uczestników), które utrzymywano do czasu zakończenia analiz.
- Włączone ośrodki były randomizowane przez niezależnego analityka z wykorzystaniem generowanych komputerowo kodów do jednej z czterech grup: szczepienie rezydentów TIV-HD oraz oferowanie szczepienia TIV-SD dla personelu dodatkowo do standardowych procedur, szczepienie rezydentów TIV-HD oraz stosowanie u personelu wyłącznie standardowych procedur, szczepienie rezydentów TIV-SD oraz oferowanie TIV-SD dla personelu dodatkowo do standardowych procedur oraz szczepienie rezydentów TIV-SD oraz stosowanie u personelu wyłącznie standardowych procedur..
- Przed opublikowaniem wyników badania w protokole wprowadzono zmiany, do których należały: przerwanie rekrutacji do badania, korekta i wyjaśnienie błędu w oryginalnym protokole przedstawiającego śmiertelność jako pierwszorzędowy oraz drugorzędowy punkt końcowy (prawidłowo stanowi tylko drugorzędowy punkt końcowy), sprecyzowanie dodatkowych analiz *post-hoc* nieuwzględnionych we wcześniejszych wersjach.
- Źródła danych: *Gravenstein 2017* (publikacje główna prezentująca wyniki badania + protokół), *Gravenstein 2016* (plan przeprowadzenia badania oraz wyniki randomizacji i charakterystyki wyjściowe osób przebywających w ośrodkach włączonych do badania), *Saade 2022* (wyniki analizy *post-hoc* przedstawiającej efektywność TIV-HD w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz oddechowych w porównaniu do TIV-SD).

**18.10.3.4 Badanie Gravenstein 2018**Tabela 118. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Gravenstein 2018.

Gravenstein 2018 (NCT1720277)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Pragmatyczne badanie randomizowane z zastosowaniem klasteryzacji, badanie wykonalności ( <i>feasibility study</i> )		
Zaślepienie	Pojedyncze zaślepienie – nie zaślepiono rezydentów oraz personelu ośrodków, zastosowano zaślepienie badaczy na czas wykonywania analiz		
Skala Jadad	2/5 (R2;B0;W0)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	39 ośrodków w USA	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu obejmował sezon grypowy 2012-2013 (od listopada 2012 do marca 2013) –5 miesięcy. Obserwacje uczestników prowadzono do momentu wystąpienia: zgonu, utraty z obserwacji lub zakończenia badania (31 marca 2013).		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że w celu wykazania wykonalności ( <i>feasibility</i> ) prowadzenia ocenianych badań do każdego z ramion badania należy włączyć 100 ośrodków.		
Analiza statystyczna	Ocenę wykonalności dalszych pragmatycznych, randomizowanych badań z zastosowaniem klasteryzacji porównujących skuteczność szczepienia przeciw grypie u rezydentów przebywających długo-terminowo w domach opieki w zależności od dawki prowadzono z wykorzystaniem statystyk opisowych. Dane dla ośrodka zapisywano jako „brakujące”, gdy nie zaraportowano żadnego szczepienia personelu ani rezydentów, danych dla tego domu opieki nie uwzględniono w analizie średniego poziomu wyszczepialności. Odsetki osób zaszczepionych w ośrodkach przedstawiono w każdej grupie jako średnie z odchyleniem standardowym i porównywano je z wykorzystaniem testu t-Studenta dla prób niezależnych. Skuteczność kliniczną szczepionek analizowano zgodnie z podejściem ITT, w analizach wykorzystano model regresji Poissona. Przeprowadzono analizy dopasowane pod względem zmiennych zakłócających na poziomie uczestników oraz ośrodków (średni wynik zaobserwowany u rezydentów): liczba hospitalizacji w poprzednim roku, wiek, stan sprawności oceniany wg ADL (z ang. <i>Activities of Daily</i>		

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych



**Gravenstein 2018 (NCT1720277)**

*Living*), funkcjonowanie poznawcze oceniane wg CFS (z ang. *Cognitive Function Score*), niewydolność serca w wywiadzie. Wyniki analiz przeprowadzonych z wykorzystaniem modelu regresji Poissona przedstawiono jako ryzyko względne skorygowane o wymienione powyżej zmienne zakłócające.

Obserwacje ucinano w sytuacji wystąpienia: zgonu, utraty z obserwacji lub zakończenia badania )31 marca 2013).

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- Ocena wykonalności (*feasibility*) prowadzenia dalszych pragmatycznych, randomizowanych badań z zastosowaniem klasteryzacji porównujących skuteczność szczepienia przeciw grypie u rezydentów przebywających długoterminowo w domach opieki w zależności od dawki

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- Ocena skuteczności klinicznej analizowanych szczepionek przeciw grypie w zakresie zapobiegania hospitalizacjom bez względu na przyczynę w sezonie grypowym u rezydentów przebywających długoterminowo w domach opieki
- Ocena skuteczności klinicznej analizowanych szczepionek przeciw grypie w zakresie zmniejszenia śmiertelności bez względu na przyczynę w sezonie grypowym u rezydentów przebywających długoterminowo w domach opieki zgonów
- Ocena skuteczności klinicznej analizowanych szczepionek przeciw grypie w zakresie zapobiegania pogorszeniu funkcjonowania rezydentów przebywających długoterminowo w domach opieki (ocena wg 28-punktowej skali ADL [z ang. *Activities of Daily Living*], jako minimalną zmianę wskazującą na istotne klinicznie pogorszenie sprawności przyjęto spadek wyniku o  $\geq 4$  punkty) w sezonie grypowym

**Punkty końcowe****Interwencja i komparatory**

**Interwencja:** wysokodawkowa trójwalentna szczepionka (Fluzone High-Dose, Sanofi Pasteur, Swiftwater, PA)

**Kontrola:** trójwalentna szczepionka w standardowej dawce (Fluzone, Sanofi Pasteur, Swiftwater, PA)

Szczepienie prowadzono pomiędzy wrześniem i grudniem 2012.

Do wszystkich włączonych ośrodków dostarczono szczepionki przypisane w procesie randomizacji w liczbie wystarczającej do zaszczepienia rezydentów domu opieki (zgodnie z listą dostarczoną przez ośrodek). Szczepionki oceniane w badaniu stały się standardem szczepienia przeciw grypie, oferowanym wszystkim rezydentom. Każdy z nich mógł odmówić szczepienia, podobnie jak w przypadku innych szczepionek. Ponadto, do ośrodków randomizowanych do grupy, w której szczepienie przeciw grypie oferowano dodatkowo personelowi domu opieki, dostarczano dodatkowy zapas szczepionek pozwalający na ich zaszczepienie. Zalecono, aby w każdym ośrodku postępowanie zgodnie ze standardowymi procedurami stosowanymi przy szczepieniu personelu.

**Populacja****Kryteria włączenia**

- Wiek  $\geq 65$  lat
- Rezydenci ośrodków spełniających kryteria włączenia do badania przebywający w nich długoterminowo (przez  $\geq 90$  dni przed rozpoczęciem badania)

**Kryteria wykluczenia**

- Nie podano szczegółowo kryteriów wykluczenia uczestników badania, z badania wykluczano domy opieki niespełniające kryteriów włączenia do badania, do których zaliczono: ośrodki, w których długoterminowo przebywało  $< 50$  osób, ośrodki, w których  $> 20\%$  rezydentów stanowiły osoby  $< 65$  roku życia, ośrodki, w których już stosowano szczepienie szczepionką wysokodawkową przeciw grypie u wszystkich rezydentów, ośrodki, w których ponad połowę rezydentów stanowiły osoby przebywające w ośrodku krótkoterminowo, ośrodki szpitalne oraz ośrodki nieimplementujące narzędzia MDS (Minimalny Zestaw Danych, z ang. *Minimum Data Set*) w rejestrowaniu podstawowych danych dotyczących rezydentów.

**Charakterystyka populacji<sup>^</sup>**

Choroba współistniejąca, n (%)

Hospitalizacja, przed

**Efluelda**

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

## Gravenstein 2018 (NCT1720277)

	Wiek, średnia (SD)	Płeć żeńska, n (%)	NS	Udar mózgu, TIA	Nadciśnienie	Zapalenie płuc	Cu-krzyca	Astma, POChP, przewlekła choroba płuc	Choroba nowotworowa <sup>1</sup>	SNN	okresem obserwacji <sup>2</sup> , n (%)
TIV-HD, N = 1461	84,5 (8,4)	1094 (74,9%)	324 (22,2%)	192 (13,1%)	1135 (77,7%)	13 (0,9%)	427 (29,2%)	326 (22,3%)	45 (3,1%)	112 (7,7%)	122 (8,4%)
TIV-SD, N = 1496	83,4 (8,7)	1113 (74,4%)	253 (16,9%)	210 (14,0%)	1078 (72,1%)	25 (1,8%)	440 (29,4%)	256 (17,1%)	48 (3,2%)	86 (5,8%)	156 (10,4%)

1 brakujące dane dla 31,6% uczestników w obu grupach;

2 pacjenci hospitalizowani co najmniej jeden raz na wstępnym etapie badania, przed rozpoczęciem obserwacji pod kątem występowania ocenianych punktów końcowych (ramy czasowe: od czerwca do września 2012).

NS – niewydolność serca, TIA – przemijający atak niedokrwienny (z ang. *transient ischemic attack*), SNN – schyłkowa niewydolność nerek.

## Wyjściowe różnice między grupami

Średni wiek rezydentów włączonych do badania wynosił 84 lata, 75% osób stanowiły kobiety a 79% osoby rasy białej. Odnotowano nieznacznie częstsze występowanie niektórych chorób współistniejących w grupie TIV-HD (TIV-HD vs TIV-SD: niewydolność serca [22,2% vs 16,9%], astma, POChP, przewlekła choroba płuc [22,3% vs 17,1%], schyłkowa niewydolność nerek [7,7% vs 5,8%]). Ponadto, autorzy zwrócili uwagę na częstsze występowanie hospitalizacji przed okresem obserwacji w badaniu w grupie TIV-SD w porównaniu do TIV-HD (TIV-SD vs TIV-HD, 10,4% vs 8,4%).

Przeptyw chorych	Żyjący rezydenci we włączonych ośrodkach <sup>1</sup>	Rezydenci w wieku ≥ 65 lat przebywający w ośrodku długoterminowo <sup>2</sup>	Zakończenie obserwacji uczestnika badania				
			Brak wyniku ADL	Zgon	Hospitalizacja, brak powrotu do ośrodka	Wypisanie z ośrodka	Brak wyniku oceny wg MDS po szczepieniu
TIV-HD		1461	251 (17,2%)	192 (13,1%)	31 (2,1%)	16 (1,1%)	13 (0,9%)
TIV-SD	4438	1496	278 (18,6%)	207 (13,8%)	47 (3,1%)	19 (1,3%)	7 (0,5%)
Ogółem		2957	529 (17,9%)	399 (13,5%)	78 (2,6%)	35 (1,2%)	20 (0,7%)

1 stan na 1 października 2012;

2 do badania włączano osoby w wieku ≥ 65 lat przebywające w ośrodku długoterminowo (stan na 1 października 2012), dla których dostępne były wyniki kwartalnej/corocznej oceny MDS przeprowadzonej pomiędzy 1 czerwca a 30 września 2012.

## Wyniki

## Analiza skuteczności klinicznej

	TIV-HD, N = 1461	TIV-SD, N = 1496	RR (95% CI)	RR (95% CI), skorygowany <sup>1</sup>
Hospitalizacja bez względu na przyczynę	197 (13,5%)	301 (20,1%)	0,669 (0,512; 0,873) p=0,003	0,680 (0,537; 0,862) p=0,001
Zgon <sup>2</sup>	249 (17,1%)	274 (18,3%)	0,945 (0,756; 1,171) p=0,586	0,834 (0,678; 1,027) p=0,087
Pogorszenie sprawności (spadek wyniku ADL o ≥ 4 punkty)	196 (13,4%)	206 (13,8%)	0,945 (0,731; 1,221) p=0,667	0,994 (0,774; 1,278) p=0,965

1 w analizie wykorzystano model regresji Poissona, z dopasowaniem dla: hospitalizacji w poprzednim roku, wieku, stanu sprawności (w ocenie wg ADL), funkcjonowania poznawczego (w ocenie wg CFS) oraz niewydolności serca w historii;

2 dotyczy zgonów, które miały miejsce w domu opieki.

## Uwagi

## Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

**Gravenstein 2018 (NCT1720277)**

- Głównym celem badania była ocena wykonalności (*feasibility*) prowadzenia dalszych pragmatycznych, randomizowanych badań z zastosowaniem klasteryzacji porównujących skuteczność szczepienia przeciw grypie u rezydentów przebywających długoterminowo w domach opieki w zależności od dawki
- Zastosowano pojedyncze zaślepienie, którym objęto badaczy (na czas wykonywania analiz). Z powodów praktycznych nie zaślepiono rezydentów oraz personelu włączonych ośrodków.
- Randomizacja blokowa przeprowadzona przez niezależnego analityka. Ośrodki randomizowano do grup w zależności od dawki szczepionki przeciw grypie stosowanej u rezydentów (wysokodawkowej vs w standardowej dawce) oraz w zależności od dostarczenia darmowego zapasu szczepionek w standardowej dawce dla personelu ośrodka (tak vs nie).
- Do badania nie włączono zaplanowanej liczby ośrodków (autorzy planowali zakwalifikowanie 100 ośrodków do każdego z ramion badania, ostatecznie włączono 20 ośrodków do grupy TIV-HD oraz 19 ośrodków do grupy TIV-SD). Miało to związek z faktem, że rekrutację ośrodków do badania rozpoczęto we wrześniu, gdy większość domów opieki, które przeszły wstępne etapy rekrutacji zamówiła już szczepionki przeznaczone na najbliższy sezon grypowy. W większości domów opieki szczepienie personelu i rezydentów rozpoczęło zanim autorzy badania mogli przeprowadzić randomizację ośrodków i dostarczyć odpowiednie szczepionki (186/199 ośrodków wykluczonych na etapie wstępnej rekrutacji nie zostało włączonych do badania z powodu zaszczepienia rezydentów przed rozpoczęciem badania).
- Kilukrotnie w publikacji podano, że liczebność ośrodków włączonych do badania i poddanych randomizacji wynosiła 39 (20 w grupie-TIV-HD oraz 19 w grupie TIV-SD). Na wykresie przedstawiającym przepływ uczestników podano informację, że randomizacji poddano 38 ośrodków.

## 18.10.4 Poszerzona ocena bezpieczeństwa

### 18.10.4.1 Badanie *Gandhi-Banga 2023*

Tabela 119. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Gandhi-Banga 2023*.

<i>Gandhi-Banga 2023</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Rozszerzony bierny nadzór nad bezpieczeństwem (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i> ) na terenie Niemiec i Finlandii		
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 6/9 (D: 3/4; P: 0/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMiT	III D
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	Sanofi
Okres obserwacji	Ocena bezpieczeństwa w obu krajach przeprowadzano do 2 tygodni po zaszczepieniu ostatniego pacjenta (ogółem prowadzono ją do 8 tygodni po pierwszym szczepieniu), czyli odpowiednio do 15 listopada i 23 listopada 2021 r.; sezon grypowy 2021/2022.		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy statystycznej)		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przedstawiono statystyki opisowe</li> <li>• RR (95% CI) obliczano w oparciu o liczbę zaszczepionych, którzy zgłosili co najmniej 1 zdarzenie niepożądane/całkowitą liczbę zaszczepionych, z użyciem metody Cloppera-Pearsona</li> </ul>		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• główny: ocena częstości niepożądanych reakcji (ADRs, z ang. <i>Adverse Drug Reactions</i>) poszczepionych występujących w ciągu 7 dni od podania szczepionki, którą definiowano jako liczbę zaszczepionych pacjentów z <math>\geq 1</math> ADR w całej analizowanej populacji osób, które otrzymały daną szczepionkę</li> <li>• dodatkowe: analiza częstości ADRs w danej populacji wiekowej i częstości występowania ciężkich (<i>serious</i>) ADRs w całym okresie obserwacji oraz odniesienie wyników z sezonu chorobowego 2021/2022 do poprzedniego sezonu grupowego (Finlandia) lub względem zdarzeń niepożądanych wymienionych</li> </ul>		

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

**Gandhi-Banga 2023**

w ChPL (Niemcy, gdyż w kraju tym szczepionka QIV-HD była stosowana po raz pierwszy w analizowanym sezonie grypowym)

**Interwencja i komparatory**

Szczepionki podawano zgodnie z rutynową praktyką kliniczną oraz zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego. W obu krajach pacjenci otrzymywali szczepionki domięśniowo – w Niemczech stosowano szczepionkę Efluelda® zawierającą 60 µg hemaglutyniny, a w Finlandii szczepionkę Vaxigrip Tetra® zawierającą 15 µg hemaglutyniny. Obie szczepionki w składzie posiadały szczepy rekomendowane na sezon grypowy 2021/2022 na półkuli północnej, tj. A/Victoria/2570/2019, A/Cambodia/e0826360/2020, B/Washington/02/2019 i B/Phuket/3073/2013.

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niemcy: osoby w wieku <math>\geq 60</math> lat, które otrzymały szczepionkę QIV-HD w 10 ośrodkach w okresie między 18 października a 2 listopada 2021 r.</li> <li>Finlandia: pacjenci w wieku <math>\geq 6</math> miesięcy, które otrzymały szczepionkę QIV-SD w okresie między 12 października a 10 listopada 2021 r.</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie sprecyzowano</li> </ul>
<b>Charakterystyka populacji</b>	Nie sprecyzowano, N = 1903.
<b>Przeptyw chorych</b>	W celu zbierania danych w badaniu <i>Gandhi-Banga 2023</i> w Niemczech wydano 903 karty szczepień (VC, z ang. <i>vaccination cards</i> ), a w Finlandii 1000 kart szczepień

**Główne wyniki****ADRs w ciągu  $\leq 7$  dni po szczepieniu**Niemcy:

- po szczepieniu QIV-HD u 17 osób odnotowano 53 ADRs – częstość wyniosła 1,88% (95% CI: 1,10%; 3,00%); czas utrzymywania się tych zdarzeń były znany dla 27 przypadków, z czego 24 (88,9%) ustąpiło tego samego dnia lub w dniu kolejnym, a 3 (11,1%) w ciągu 3 pierwszych dni
- wszyscy wspomniani pacjenci zgłosili co najmniej jedno zdarzenia specjalnego zainteresowania – łącznie odnotowano ich 41 u 17 osób, z częstością wynoszącą 1,88% (95% CI: 1,10%; 3,00%)
- wśród najczęstszych AEIs były: reakcje w miejscu iniekcji, ból głowy i ból mięśni. Inne ADRs stwierdzono 12 razy u 5 pacjentów – częstość wyniosła 0,55% (95% CI: 0,18%; 1,29%), w tym najczęściej dreszcze, zmęczenie i uczucie gorąca
- nie stwierdzono żadnych zdarzeń specjalnego zainteresowania ani potencjalnego ryzyka (RMP, z ang. *risk management plan*), takich jak reakcje anafilaktyczne czy zaburzenia układu nerwowego
- nie stwierdzono ciężkich (*serious*) ADRs

Finlandia:

- po szczepieniu QIV-SD w podgrupie osób w wieku  $> 65$  lat u 1 pacjenta odnotowano 3 ADRs – częstość wyniosła 1,19% (95% CI: 0,03%; 6,46%)
- u 1 osoby odnotowano 2 AEIs (ból głowy i nudności) oraz 1 inne ADRs (dyskomfort w jamie brzusznej)
- nie stwierdzono ciężkich (*serious*) ADRs

**ADRs oraz AEIs w trakcie całego okresu obserwacji**Niemcy:

- 65 ADRs ogółem stwierdzono u 19 (2,10% [95% CI: 1,27%; 3,27%]) zaszczepionych w Niemczech osób. Wśród nich 72,31% stanowiły AEIs – 16 z nich miało nasilenie łagodne, 14 umiarkowane, a 9 ciężkie
- inne ADRs odnotowano 12 razy u 5 pacjentów – ich częstość wyniosła 0,78% (95% CI: 0,31%; 1,59%), w tym najczęściej obserwowano dreszcze i zmęczenie. 1 z nich miało nasilenie łagodne, 4 umiarkowane, a 7 ciężkie

**Zestawienie informacji EPSS z danymi z ChPL**

- odsetki osób ze zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania, które zaobserwowano do 7 dni po szczepieniu QIV-HD w Niemczech (ból w miejscu szczepienia: 1,55% [95% CI: 0,85%; 2,59%], rumień w miejscu szczepienia: 0,11% [95%

**Efluelda**

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

**Gandhi-Banga 2023**

CI: 0,00%; 0,62%], ból głowy: 0,66% [95% CI: 0,24%; 1,44%], ból stawów: 0,66% [95% CI: 0,24%; 1,44%] i złe samopoczucie: 0,33% [95% CI: 0,07%; 0,97%]), były znacząco niższe niż te z Charakterystyki Produktu Leczniczego Efluelda®, w którym zdarzenia te określono jako częste ( $\geq 10\%$ )

- w badaniu w ciągu  $\leq 7$  dni po szczepieniu wystąpiły także ADRs, które nie zostały wymienione w ChPL: ciepłota w miejscu szczepienia (1 zdarzenie), zmniejszony apetyt (2 zdarzenia), choroba grypopodobna (1 zdarzenie), przekrwienie błony śluzowej nosa (1 zdarzenie) i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (1 zdarzenie)
- z kolei w okresie  $> 7$  dni po zaszczepieniu odnotowano następujące, nieopisane w charakterystyce produktu leczniczego ADRs: zwiększona częstości akcji serca, zaburzenia sercowo-naczyniowe i nadciśnienie tętnicze (po 1 zdarzeniu)

**Uwagi**

- Z uwagi na to, że docelową dla szczepionek QIV-HD populacją pacjentów mają być osoby w wieku  $\geq 60$  lat, z grupy kontrolnej otrzymującej w Finlandii QIV-SD przedstawiono w niniejszym rozdziale wyniki dla podgrupy jak najbardziej zbliżonej, czyli pacjentów w wieku  $> 65$  lat, którzy stanowili 8,4% całej analizowanej w tym kraju populacji osób zaszczepionych
- Ciężkie (*serious*) ADRs określono jako skutkujące zgonem lub zagrażające życiu bądź wymagające hospitalizacji lub przedłużenia trwającej hospitalizacji czy też prowadziło do utrzymywania się znacznej niepełnosprawności lub niezdolności do pracy
- Świadoma zgoda pacjentów nie była wymagana, gdyż próby typu EPSS opierają się na danych standardowego nadzoru na bezpieczeństwem farmakoterapii i dobrowolnych spontanicznych zgłoszeniach

**18.10.4.2 Badanie Woo 2022**Tabela 120. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Woo 2022.

Woo 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Postmarketingowe informacje o bezpieczeństwie QIV-HD na podstawie amerykańskiej bazy VAERS (z ang. <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i> ), monitorującej występowanie zdarzeń niepożądanych po szczepieniach		
Ocena jakości	NICE: 4/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	Brak (badanie w ramach rutynowego nadzoru bezpieczeństwa przeprowadzonego przez rząd federalny)
Okres obserwacji	Pacjenci raportowali zdarzenia niepożądane w okresie od 1 lipca 2020 r. do 30 czerwca 2021 r.; sezon grypowy 2021/2022.		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy statystycznej)		
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe.		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informacje o bezpieczeństwie szczepionki QIV-HD z pierwszego jej roku stosowania w sezonie grypowym 2020/2021 w Stanach Zjednoczonych z bazy danych VAERS – zaprezentowano dane na temat zarówno ciężkich (<i>serious</i>), jak i nieciężkich zdarzeń niepożądanych</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
Szczepionka QIV-HD z pierwszego jej roku stosowania w sezonie grypowym 2020/2021 w Stanach Zjednoczonych z bazy danych VAERS, w której w jej składzie znalazły się następujące rekomendowane szczepy: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 CNIC-1909, A/Hong Kong/2671/2019 IVR-208, B/Phuket/3073/2013 i B/Washington/02/2019.			
Większość przeanalizowanych raportów (1591; 74,9%) dotyczyła tylko szczepionki Fluzone (QIV-HD). Wśród szczepionek współtowarzyszących w analizowanych zgłoszeniach wyróżnić można: 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw			

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

**Woo 2022**

pneumokokom (307 przypadków), szczepionkę przeciw *zoster* (156), 13-walentną szczepionkę skoniugowaną przeciw pneumokokom (74) oraz szczepionkę zawierającą toksoid tężcowy i błoniczy oraz bezkomórkowe antygeny krztuśca (20). Mediana wieku pacjentów zgłaszających poszczególne zdarzenia niepożądane wynosiła 71,0 (zakres: 0,50; 98), a średni 71,3 (SD: 9,83) lat. Większość osób stanowiły kobiety (1454, 68,5%).

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>rozpoznanie COVID-19, potwierdzone wynikiem wymazu (test antygenowy lub molekularny)</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie sprecyzowano</li> </ul>
<b>Charakterystyka populacji</b>	Mediana wieku <b>pacjentów</b> zgłaszających poszczególne zdarzenia niepożądane wynosiła 71,0 (zakres: 0,50; 98), a średni 71,3 (SD: 9,83) lat. Większość osób stanowiły kobiety (1454, 68,5%).
<b>Przebieg chorých</b>	łącznie przeanalizowano 2122 raportów z bazy VAERS. Większość z nich (1591; 74,9%) dotyczyła tylko szczepionki Fluzone (QIV-HD).

**Główne wyniki**

- spośród 2122 zgłoszeń AEs (mediana dni do wystąpienia: 0 [zakres: 0-157], średnia dni do wystąpienia: 1,7 [SD: 7,68]) analizowanych w badaniu *Woo 2022*, 2018 (95,1%) nie była ciężka (*non-serious*) i obejmowała zdarzenia niepożądane zaobserwowane już także w rejestracyjnym badaniu klinicznym (*Chang 2019*), w tym reakcje w miejscu iniekcji, gorączkę, ból głowy i nudności
- odnotowano 104 (4,9%) ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane – najczęściej miały one charakter neurologiczny
- zaobserwowano 22 przypadki zespołu Guillain-Barrégo, ze średnią liczbą dni do wystąpienia wynoszącą 12 (zakres: 3-70; dane dla dwóch pacjentów nie były dostępne); średni wiek pacjentów, u których wystąpiły wynosił 74 (IQR: 67; 89) lata, 10 z nich było kobietami; w ramach terapii GBS zastosowano: dożylną immunoglobulinę, plazmaferezę, glikokortykosteroidy, fizjoterapię i opiekę wspomagającą; u 4 osób konieczna była mechaniczna wentylacja, nie zgłoszono żadnych zgonów z powodu zespołu Guillain-Barrégo
- odnotowano 13 zdarzeń sercowych lub sercowo-naczyniowych: 6 zdarzeń naczyniowo mózgowych, 5 zawałów/niedokrwień mięśnia sercowego lub związanych z kardiomiopatią oraz 2 migotania przedsionków – u większości osób z tymi zdarzeniami występowały czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie czy cukrzyca; u 4 pacjentów te AEs doprowadziły do zgonu
- zgłoszono 6 ciężkich przypadków anafilaksji lub innych reakcji alergicznych, które wystąpiły 3-5 godzin po szczepieniu
- w analizowanym okresie zgłoszono 11 zgonów u 3 kobiet i 8 mężczyzn w wieku 65-97 lat; okres między szczepieniem, a zgonem mieścił się w zakresie 0-53 dni; przyczyną zgonów, dla których dostępna była dokumentacja, były choroby układu krążenia (4 przypadki) i zakażenia (2 przypadki) – dla 5 pozostałych zgonów wciąż trwają ustalenia przyczyn

**Uwagi**

- Z uwagi na to, że dane zbierano w ramach rutynowego nadzoru zdrowia publicznego, korzystając z dostępnych dokumentów, nie była konieczna świadoma zgoda pacjentów

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przeгляд systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy
[PRZEGLĄD]	przeгляд systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT oraz RWE oceniających skuteczność kliniczną TIV-HD vs TIV-SD, opis badań RCT oceniających skuteczność kliniczną TIV-HD vs TIV-SD, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia
[OPIS]	opis badań wtórnych, poszerzona ocena bezpieczeństwa, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia
[DYSKUSJA]	dyskusja
[OPIS]	opis badań wykorzystanych w ocenie immunogenności QIV-HD vs QIV-SD, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, skróty i piśmiennictwo
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystycznie

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	29
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	29
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	29
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	30
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów uwzględnionych w analizie.....	37
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	40
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ): QIV-HD vs QIV-SD.....	58
Tabela 8. Przepływ uczestników w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ): QIV-HD vs QIV-SD.....	62
Tabela 9. Wyniki oceny jakości badań wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda według skali Jadad ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ).....	64
Tabela 10. Wyniki oceny ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w ocenie punktów końcowych w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ).....	65
Tabela 11. Kryteria selekcji w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), QIV-HD vs QIV-SD.....	67
Tabela 12. Wybrane charakterystyki uczestników biorących udział w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ): QIV-HD vs QIV-SD.....	71
Tabela 13. Charakterystyka ocenianej interwencji (QIV-HD) w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ): QIV-HD vs QIV-SD.....	73
Tabela 14. Charakterystyka komparatorów (QIV-SD) stosowanych w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ): QIV-HD vs QIV-SD.....	75
Tabela 15. Leczenie towarzyszące wpływające na analizę immunogenności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w badaniach <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> , podział na kategorie.....	76
Tabela 16. Średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) przed i po szczepieniu, stosunek średniego miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej (GMTR) oraz stosunek średnich mian przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami (GMTR): badania wykorzystane w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ): QIV-HD vs QIV-SD.....	80



Tabela 17. Średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) przed i po szczepieniu oraz stosunek średnich mian przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami (GMTR): analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na obecność czynników ryzyka i wcześniejsze szczepienie, <i>Pepin 2021</i> : QIV-HD vs QIV-SD. ....	86
Tabela 18. Odsetek serokonwersji (SCR): badania wykorzystane w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepienia Efluelda ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ): QIV-HD vs QIV-SD. ....	90
Tabela 19. Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (SPR): badania wykorzystane w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ): QIV-HD vs QIV-SD. ....	98
Tabela 20. Ocena bezpieczeństwa w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ): QIV-HD vs QIV-SD. ....	105
Tabela 21. Charakterystyka metodyki badania <i>DANFLU-1</i> , QIV-HD vs QIV-SD. ....	122
Tabela 22. Przepływ pacjentów w badaniu <i>DANFLU-1</i> , QIV-HD vs QIV-SD. ....	123
Tabela 23. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu <i>DANFLU-1</i> według narzędzia RoB2. ....	125
Tabela 24. Kryteria włączenia i wykluczenia uczestników badania <i>DANFLU-1</i> . ....	127
Tabela 25. Wyjściowa charakterystyka uczestników badania <i>DANFLU-1</i> . ....	128
Tabela 26. Zestawienie wyjściowych parametrów demograficznych oraz obecnych schorzeń wśród uczestników badania <i>DANFLU-1</i> oraz w ogólnej populacji duńskiej osób w wieku 65-79 lat. ....	129
Tabela 27. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>DANFLU-1</i> . ....	130
Tabela 28. Wyniki oceny skuteczności szczepienia QIV-HD vs QIV-SD, badanie <i>DANFLU-1</i> . ....	131
Tabela 29. Wyniki oceny bezpieczeństwa szczepienia QIV-HD vs QIV-SD, badanie <i>DANFLU-1</i> . ....	132
Tabela 30. Charakterystyka metodyki badań RCT uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej szczepienia TIV-HD vs TIV-SD. ....	134
Tabela 31. Przepływ pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu skuteczności szczepienia TIV-HD vs TIV-SD. ....	138
Tabela 32. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniach <i>DiazGranados 2013, DiazGranados 2014, Gravenstein 2018</i> oraz <i>Gravenstein 2017</i> według narzędzia RoB2. ....	142
Tabela 33. Kryteria selekcji uczestników w badaniach uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej TIV-HD vs TIV-SD. ....	145
Tabela 34. Wybrana charakterystyka osób uwzględnionych w ramach badań RCT, uwzględnionych w ocenie szczepionek TIV-HD vs TIV-SD. ....	148
Tabela 35. Charakterystyka procedur zastosowanych w ramach badań uwzględnionych w ocenie szczepionek TIV-HD vs TIV-SD. ....	151
Tabela 36. Definicje choroby grypopodobnej jako czynnika skutkującego badaniem laboratoryjnym zakażenia wirusem grypy w analizowanych badaniach <i>DiazGranados 2013</i> oraz <i>DiazGranados 2014</i> . ....	153

Tabela 37. Laboratoryjnie potwierdzone zakażenie wirusem grypy, TIV-HD vs TIV-SD, badania <i>DiazGranados 2013</i> oraz <i>DiazGranados 2014</i> .....	154
Tabela 38. Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, TIV-HD vs TIV-SD, badania <i>DiazGranados 2013</i> , <i>DiazGranados 2014</i> , <i>Gravenstein 2017</i> oraz <i>Gravenstein 2018</i> .....	156
Tabela 39. Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>Gravenstein 2017</i> .....	157
Tabela 40. Hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>Gravenstein 2017</i> . .....	157
Tabela 41. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, TIV-HD vs TIV-SD, badania <i>DiazGranados 2014</i> , <i>Gravenstein 2017</i> oraz <i>Gravenstein 2018</i> .....	158
Tabela 42. Pogorszenie funkcjonowania według skali ADL, TIV-HD vs TIV-SD, badania <i>Gravenstein 2017</i> oraz <i>Gravenstein 2018</i> .....	159
Tabela 43. Charakterystyka metodyki badań RWE włączonych do oceny efektywności szczepienia wysokodawkowego w porównaniu ze standardowym, TIV-HD vs TIV-SD.....	161
Tabela 44. Przepływ uczestników w badaniach włączonych do oceny efektywności szczepienia wysokodawkowego w porównaniu ze standardowym, TIV-HD vs TIV-SD.....	163
Tabela 45. Kryteria selekcji uczestników badań włączonych do oceny efektywności szczepienia wysokodawkowego w porównaniu ze standardowym, TIV-HD vs TIV-SD.....	166
Tabela 46. Wybrane charakterystyki wyjściowe uczestników badań włączonych do oceny efektywności szczepienia wysokodawkowego w porównaniu ze standardowym, TIV-HD vs TIV-SD.....	170
Tabela 47. Charakterystyka procedur zastosowanych u uczestników badań włączonych do oceny efektywności szczepienia wysokodawkowego w porównaniu ze standardowym, TIV-HD vs TIV-SD.....	175
Tabela 48. Podsumowanie metod oceny efektywności szczepienia we włączonych badaniach oceniających porównanie TIV-HD vs TIV-SD.....	178
Tabela 49. Ocena efektywności szczepienia (VE): laboratoryjnie potwierdzone zakażenie wirusem grypy, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD.....	185
Tabela 50. Ocena efektywności szczepienia (VE): prawdopodobne zakażenie wirusem grypy, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD.....	187
Tabela 51. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z powodu grypy, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD.....	188
Tabela 52. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z powodu zapalenia płuc, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD.....	190
Tabela 53. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD.....	191
Tabela 54. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z przyczyn sercowo-oddechowych, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>Young-Xu 2019</i> .....	192
Tabela 55. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z powodu zakażenia dróg moczowych, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>Young-Xu 2019</i> .....	193

Tabela 56. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD. ....	193
Tabela 57. Ocena efektywności szczepienia (VE): hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>Miskulin 2018</i> . ....	195
Tabela 58. Ocena efektywności szczepienia (VE): zgon z powodu grypy, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>Shay 2017</i> . ....	195
Tabela 59. Ocena efektywności szczepienia (VE): zgon z powodu grypy lub zapalenia płuc, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>Young-Xu 2020</i> . ....	196
Tabela 60. Ocena efektywności szczepienia (VE): zgon z przyczyn sercowo-oddechowych, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>Young-Xu 2020</i> . ....	197
Tabela 61. Ocena efektywności szczepienia (VE): zgon z jakiegokolwiek przyczyny, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD. ....	198
Tabela 62. Ocena efektywności szczepienia (VE): wizyty lekarskie/w oddziałach opieki zdrowotnej niezakończone hospitalizacją, szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>Young-Xu 2018</i> . ....	199
Tabela 63. Ocena efektywności szczepienia (VE) – wyniki metaanaliz QIV/TIV-HD vs QIV/TIV-SD. ....	216
Tabela 64. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa: <i>Gandhi-Banga 2023</i> i <i>Woo 2022</i> . ....	220
Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa w okresie do 7 dni po szczepieniu, QIV-HD vs QIV-SD, badanie <i>Gandhi-Banga 2023</i> . ....	221
Tabela 66. Ocena innych ADRs w trakcie całego okresu obserwacji, QIV-HD, badanie <i>Gandhi-Banga 2023</i> . ....	223
Tabela 67. AEs niebędące ciężkimi ( <i>non-serious</i> ) po szczepieniu QIV-HD na podstawie bazy danych VAERS, badanie <i>Woo 2022</i> . ....	226
Tabela 68. Ciężkie AEs ( <i>serious</i> ) po szczepieniu QIV-HD na podstawie bazy danych VAERS, badanie <i>Woo 2022</i> . ....	227
Tabela 69. Działania niepożądane odnotowane po podaniu szczepionki Efluelda oraz działania niepożądane zgłoszone podczas badania klinicznego i po wprowadzeniu do obrotu TIV-HD ( <i>ChPL Efluelda 2022</i> ). ....	230
Tabela 70. Badania w toku oceniające Efluelda. ....	234
Tabela 71. Wyniki oceny skuteczności szczepienia QIV-HD vs QIV-SD, badanie <i>DANFLU-1</i> , całkowita liczba zdarzeń dla danego punktu końcowego. ....	271
Tabela 72. Wyniki oceny skuteczności szczepienia QIV-HD vs QIV-SD, badanie <i>DANFLU-1</i> , model konkurującego ryzyka. ....	271
Tabela 73. Wyniki oceny skuteczności szczepienia QIV-HD vs QIV-SD, badanie <i>DANFLU-1</i> , zdarzenia rozpatrywane w okresie od randomizacji. ....	271
Tabela 74. Zestawienie częstości zdarzeń odnotowanych w badaniu <i>DANFLU-1</i> z częstością analogicznych zdarzeń w populacji ogólnej osób w wieku 65-79 lat. ....	272
Tabela 75. Laboratoryjnie potwierdzone zarażenie wirusem grypy niezależnie od podobieństwa do szczepu w szczepionce, różne warianty oceny, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>DiazGranados 2014</i> . ....	273

Tabela 76. Laboratoryjnie potwierdzone zarażenie wirusem grypy niezależnie od podobieństwa do szczepionce, różne warianty oceny, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>DiazGranados 2014</i> . .....	277
Tabela 77. Laboratoryjnie potwierdzone zarażenie wirusem grypy niezależnie od podobieństwa do szczepionce, różne warianty oceny, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>DiazGranados 2014</i> . .....	279
Tabela 78. Laboratoryjnie potwierdzone zarażenie wirusem grypy niezależnie od podobieństwa do szczepionce, różne warianty oceny, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>DiazGranados 2014</i> . .....	281
Tabela 79. Zapalenie płuc w ciągu 30 dni od stwierdzenia ILI, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>DiazGranados 2014</i> (publikacja <i>DiazGranados 2014</i> ). .....	283
Tabela 80. Nowe objawy sercowo-oddechowe lub zaostrzenie istniejących w ciągu 30 dni od stwierdzenia ILI, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>DiazGranados 2014</i> (publikacja <i>DiazGranados 2014</i> ). .....	284
Tabela 81. Hospitalizacja w ciągu 30 dni od stwierdzenia ILI, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>DiazGranados 2014</i> (publikacja <i>DiazGranados 2014</i> ). .....	285
Tabela 82. Wizyta na SOR w ciągu 30 dni od stwierdzenia ILI, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>DiazGranados 2014</i> (publikacja <i>DiazGranados 2014</i> ). .....	287
Tabela 83. Inna niż rutynowa wizyta lekarska w ciągu 30 dni od stwierdzenia ILI, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>DiazGranados 2014</i> (publikacja <i>DiazGranados 2014</i> ). .....	288
Tabela 84. Użycie leków (przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, NLPZ, przeciwwirusowe, antybiotyki) w ciągu 30 dni od stwierdzenia ILI, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>DiazGranados 2014</i> (publikacja <i>DiazGranados 2014</i> ). .....	290
Tabela 85. Ciężkie zdarzenia sercowo-oddechowe potencjalnie związane z grypą, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>DiazGranados 2014</i> (publikacja <i>DiazGranados 2015a</i> ). .....	291
Tabela 86. Dodatkowa ocena potwierdzonego zakażenia wirusem grypy, badanie <i>DiazGranados 2013</i> . .....	294
Tabela 87. Hospitalizacje związane z MACE (duże zdarzenia kardiologiczne) oraz zdarzeniami oddechowymi, TIV-HD vs TIV-SD, badanie <i>Gravenstein 2017</i> (publikacja <i>Saade 2022</i> ). .....	295
Tabela 88. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>DANFLU-1</i> . .....	312
Tabela 89. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>DiazGranados 2013</i> . .....	315
Tabela 90. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>DiazGranados 2014</i> . .....	317
Tabela 91. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Gravenstein 2017</i> . .....	320
Tabela 92. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Gravenstein 2018</i> . .....	323
Tabela 93. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2. .....	327
Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2. .....	329
Tabela 95. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. .....	329
Tabela 96. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. .....	330

Tabela 97. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	331
Tabela 98. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	331
Tabela 99. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. ....	331
Tabela 100. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	332
Tabela 101. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	332
Tabela 102. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i> ). ....	333
Tabela 103. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i> ).....	335
Tabela 104. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ).....	338
Tabela 105. Skala ADL (z ang. <i>Activities of Daily Living</i> ) ( <i>Gozalo 2012, Morris 1999</i> ).....	342
Tabela 106. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie. ....	344
Tabela 107. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	354
Tabela 108. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	354
Tabela 109. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ....	354
Tabela 110. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Pepin 2021</i> . ....	355
Tabela 111. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Chen 2022</i> . ....	361
Tabela 112. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Sanchez 2020</i> . ....	366
Tabela 113. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Sanchez 2023</i> . ....	371
Tabela 114. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>DANFLU-1</i> . ....	377
Tabela 115. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>DiazGranados 2013</i> . ....	381
Tabela 116. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>DiazGranados 2014</i> . ....	384
Tabela 117. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Gravenstein 2017</i> . ....	388
Tabela 118. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Gravenstein 2018</i> . ....	392
Tabela 119. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Gandhi-Banga 2023</i> . ....	395
Tabela 120. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Woo 2022</i> . ....	397

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	55
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Efluelda ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), QIV-HD vs QIV-SD.....	66
Wykres 3. Metaanaliza ryzyka wystąpienia spodziewanych ( <i>solicited</i> ) AEs ogółem; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Chen 2022, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>fixed</i> .....	113
Wykres 4. Metaanaliza ryzyka wystąpienia spodziewanych ( <i>solicited</i> ) reakcji w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Chen 2022, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>fixed</i> .....	113
Wykres 5. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>random</i> . ....	114
Wykres 6. Metaanaliza ryzyka wystąpienia rumienia w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>random</i> . ....	114
Wykres 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>random</i> . ....	115
Wykres 8. Metaanaliza ryzyka wystąpienia stwardnienia w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>random</i> . ....	115
Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zasinienia w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>random</i> . ....	116
Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia spodziewanych ( <i>solicited</i> ) reakcji ogólnoustrojowych; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Chen 2022, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>fixed</i> .....	116
Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>random</i> . ....	117
Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>fixed</i> . ....	117
Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>fixed</i> . ....	118
Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu mięśni; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>fixed</i> . ....	118
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia dreszczy; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>fixed</i> . ....	119
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niespodziewanych ( <i>unsolicited</i> ) AEs ogółem; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>fixed</i> .....	119
Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia natychmiastowych niespodziewanych ( <i>unsolicited</i> ) AEs; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>fixed</i> . ....	120

Wykres 18. Metaanaliza ryzyka przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu spowodowanego AEs; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>fixed</i> . .....	120
Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia SAEs; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), ryzyko względne, model <i>fixed</i> . .....	121
Wykres 20. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>DANFLU-1</i> . .....	127
Wykres 21. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>DiazGranados 2013, DiazGranados 2014, Gravenstein 2017</i> oraz <i>Gravenstein 2018</i> . .....	145
Wykres 22. Laboratoryjnie potwierdzona grypa, metaanaliza badań RCT, metoda odwrotnych wariancji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD. ....	202
Wykres 23. Laboratoryjnie potwierdzona grypa/prawdopodobne zakażenie wirusem grypy, metaanaliza badań RCT oraz RWE, metoda odwrotnych wariancji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD. ....	203
Wykres 24. Hospitalizacje/wizyty SOR z powodu grypy, metaanaliza badań RWE, metoda odwrotnych wariancji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD. ....	204
Wykres 25. Hospitalizacje/wizyty SOR z powodu zapalenia płuc, metaanaliza badań RCT oraz RWE, metoda odwrotnych wariancji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD. ....	205
Wykres 26. Hospitalizacje z powodu grypy lub zapalenia płuc, metaanaliza badań RWE, metoda odwrotnych wariancji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD. ....	206
Wykres 27. Hospitalizacje z powodu grypy lub zapalenia płuc, metaanaliza badań RWE oraz badania <i>DANFLU-1</i> (analiza wrażliwości), metoda odwrotnych wariancji, porównanie HD vs SD. ....	207
Wykres 28. Hospitalizacje z powodu choroby oddechowej, metaanaliza badań RCT oraz badania <i>DANFLU-1</i> (analiza wrażliwości), metoda odwrotnych wariancji, porównanie HD vs SD. ....	208
Wykres 29. Hospitalizacje z przyczyn sercowo-oddechowych, metaanaliza badań RWE oraz badania <i>DANFLU-1</i> (analiza wrażliwości), metoda odwrotnych wariancji, porównanie HD vs SD. ....	209
Wykres 30. Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny, metaanaliza badań RCT, metoda odwrotnych wariancji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD. ....	210
Wykres 31. Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny, metaanaliza badań RCT i RWE, metoda odwrotnych wariancji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD. ....	211
Wykres 32. Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny, metaanaliza badań RWE oraz badania <i>DANFLU-1</i> (analiza wrażliwości), metoda odwrotnych wariancji, porównanie HD vs SD. ....	212
Wykres 33. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, metaanaliza badań RCT, metoda odwrotnych wariancji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD. ....	213
Wykres 34. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, metaanaliza badań RCT i RWE, metoda odwrotnych wariancji, porównanie TIV-HD vs TIV-SD. ....	214
Wykres 35. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, metaanaliza badań RWE oraz badania <i>DANFLU-1</i> (analiza wrażliwości), metoda odwrotnych wariancji, porównanie HD vs SD. ....	215

Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia przewidywanych ( <i>solicited</i> ) AEs ogółem; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Chen 2022, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>fixed</i> . .....	262
Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia przewidywanych ( <i>solicited</i> ) reakcji w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Chen 2022, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>fixed</i> . .....	262
Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>random</i> . .....	263
Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia rumienia w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>random</i> . .....	263
Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>random</i> . .....	264
Wykres 41. Metaanaliza ryzyka wystąpienia stwardnienia w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>random</i> . .....	264
Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zasinienia w miejscu iniekcji; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>random</i> . .....	265
Wykres 43. Metaanaliza ryzyka wystąpienia spodziewanych ( <i>solicited</i> ) reakcji ogólnoustrojowych; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Chen 2022, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>fixed</i> . .....	265
Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>random</i> . .....	266
Wykres 45. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>fixed</i> . .....	266
Wykres 46. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>fixed</i> . .....	267
Wykres 47. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu mięśni; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>fixed</i> . .....	267
Wykres 48. Metaanaliza ryzyka wystąpienia dreszczy; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>fixed</i> . .....	268
Wykres 49. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niespodziewanych ( <i>unsolicited</i> ) AEs ogółem; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>fixed</i> . .....	268
Wykres 50. Metaanaliza ryzyka wystąpienia natychmiastowych niespodziewanych ( <i>unsolicited</i> ) AEs; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>fixed</i> . .....	269
Wykres 51. Metaanaliza ryzyka przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu spowodowanego AEs; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>fixed</i> . .....	269
Wykres 52. Metaanaliza ryzyka wystąpienia SAEs; badania z randomizacją QIV-HD vs QIV-SD ( <i>Pepin 2021, Sanchez 2020, Sanchez 2023</i> ), obliczenia różnicy ryzyka, model <i>fixed</i> . .....	270
Wykres 53. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Pepin 2021</i> .....	303



---

Wykres 54. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Chen 2022</i> .....	305
Wykres 55. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Sanchez 2020</i> .....	307
Wykres 56. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>Sanchez 2023</i> .....	310

## Piśmiennictwo

- ACIP 2023** Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM et al. 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* 2022;71, No.1.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Efluelda 2023** Aestimo. Analiza Problemu Decyzyjnego: Efluelda, czterowalentna inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych. Kraków 2023
- Balasubramani 2020** Balasubramani GK, Choi WS, Nowalk MP, Zimmerman RK, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ, Gaglani M, Murthy K, Jackson ML, Jackson LA, Chung JR, Spencer S, Fry AM, Patel M, Flannery B. Relative effectiveness of high dose versus standard dose influenza vaccines in older adult outpatients over four seasons, 2015-16 to 2018-19. *Vaccine* 2020; 38(42):6562-6569
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- CDC 2022** CDC. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022–23 Influenza Season. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports / Vol. 71 / No. 1 August 26, 2022.*  
Dostępne online pod adresem: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/pdfs/rr7101a1-H.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 26.06.2023 r.
- Chahine 2021** Chahine EB. High-Dose Inactivated Influenza Vaccine Quadrivalent for Older Adults. *Ann Pharmacother* 2021; 55(1):89-97
- Chang 2019** Chang LJ, Meng Y, Janosczyk H, Landolfi V, Talbot HK. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 2019; 37(39):5825-5834
- Chen 2022** Chen JY, Hsieh SM, Hwang SJ, Liu CS, Li X, Fournier M, Yeh TY, Yin JK, Samson SI. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in older adults in Taiwan: A phase III, randomized, multi-center study. *Vaccine* 2022; 40(45):6450-6454
- ChPL Efluelda 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Efluelda. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- Comber 2023** Comber L, O Murchu E, Jordan K, Hawkshaw S, Marshall L, O'Neill M, Teljeur C, Ryan M, Carnahan A, Pérez Martín JJ, Robertson AH, Johansen K, de Jonge J, Krause T, Nicolay N, Nohynek H, Pavlopoulou I, Pebody R, Penttinen P, Soler-Soneira M, Wichmann O, Harrington P. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of high-dose seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥18 years of age. *Rev Med Virol* 2023; 33(3):e2330
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Crooke 2019** Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing.* 2019 Sep 13;16:25. doi: 10.1186/s12979-019-0164-9. PMID: 31528180; PMCID: PMC6743147.

- CT 2023** Clinicaltrials.gov. Study NCT04024228. Dostępne online pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04024228?tab=results>  
Data ostatniego dostępu: 25 września 2023 r.
- CT 2023a** Clinicaltrials.gov. Study NCT03233217. Dostępne online pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04537234?tab=results>  
Data ostatniego dostępu: 25 września 2023 r.
- CT 2023b** Clinicaltrials.gov. Study NCT04537234. Dostępne online pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04537234?tab=results>  
Data ostatniego dostępu: 25 września 2023 r.
- CT 2023c** Clinicaltrials.gov. Study NCT04498832. Dostępne online pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04498832?tab=results>  
Data ostatniego dostępu: 25 września 2023 r.
- CT 2023d** Clinicaltrials.gov. Study NCT00976027. Dostępne online pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00976027?tab=results>  
Data ostatniego dostępu: 25 września 2023 r.
- DiazGranados 2013** DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine* 2013; 31(6):861-866
- DiazGranados 2014** DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, Pollak R, Christoff J, Earl J, Landolfi V, Martin E, Gurunathan S, Nathan R, Greenberg DP, Tornieporth NG, Decker MD, Talbot HK. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014; 371(7):635-645
- DiazGranados 2014a** DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *J Am Geriatrics Soc.* 2014;62:S37-S331
- DiazGranados 2015** DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine* 2015; 33(36):4565-4571
- DiazGranados 2015a** DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine* 2015; 33(38):4988-4993
- EMA 1997** EMA. Guidance on harmonisation of requirements for influenza Vaccines.  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.06.2023 r.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014. 21 July 2016.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- EMA 2023** European Medicines Agency. List of Medicinal Products under Additional Monitoring.  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.

- EudraVigilance 2023** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- FDA 2007** Guidance for Industry. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. May 2007.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM091990.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 07.08.2020 r.
- FDA 2023** Highlights of prescribing information Fluzone® High-Dose Quadrivalent.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/media/139731/download?attachment>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- FDA 2023a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- FDHA-FOPH 2023** Federal Office of Public Health FOPH. Seasonal influenza vaccination recommendations. 01.06.2023.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/grippe.html>  
Data ostatniego dostępu: 26.06.2023 r.
- Gandhi-Banga 2023** Gandhi-Banga S, Wague S, Shrestha A, Syrkina O, Talanova O, Nissilä M, Stuff K, Monfredo C. Enhanced passive safety surveillance of high-dose and standard-dose quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccines in Germany and Finland during the influenza season 2021/22. *Influenza Other Respir Viruses* 2023; 17(1):e13071
- GIMBE 2021** Report Osservatorio GIMBE n. 3/2021. La vaccinazione antinfluenzale in Italia. Fondazione GIMBE: Bologna, novembre 2021. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.gimbe.org/osservatorio/Report\\_Osservatorio\\_GIMBE\\_2021.03\\_Vaccinazione\\_antinfluenzale\\_in\\_Italia.pdf](https://www.gimbe.org/osservatorio/Report_Osservatorio_GIMBE_2021.03_Vaccinazione_antinfluenzale_in_Italia.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 10.08.2023 r.
- Gozalo 2012** Gozalo PL, Pop-Vicas A, Feng Z, Gravenstein S, Mor V. Effect of influenza on functional decline. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Jul;60(7):1260-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04048.x. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22724499; PMCID: PMC3526071.
- Gravenstein 2016** Gravenstein S, Dahal R, Gozalo PL, Davidson HE, Han LF, Taljaard M, Mor V. A cluster randomized controlled trial comparing relative effectiveness of two licensed influenza vaccines in US nursing homes: Design and rationale. *Clin Trials* 2016; 13(3):264-274
- Gravenstein 2017** Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, Mor V. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(9):738-746
- Gravenstein 2017a** Gravenstein S, Davidson HE, Han LF, Ogarek JA, Dahal R, Gozalo PL, Taljaard M, Mor V. Feasibility of a cluster-randomized influenza vaccination trial in U.S. nursing homes: Lessons learned. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 1:1-8
- Gravenstein 2018** Gravenstein S, Davidson HE, Han LF, Ogarek JA, Dahal R, Gozalo PL, Taljaard M, Mor V. Feasibility of a cluster-randomized influenza vaccination trial in U.S. nursing homes: Lessons learned. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):736-743

- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Izurieta 2015** Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, Franks R, Pratt D, Forshee RA, MaCurdy T, Worrall C, Howery AE, Kelman J. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(3):293-300
- Izurieta 2019** Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Chu S, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis* 2019; 220(8):1255-1264
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- JCVI 2022** Written Statement: Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) advice on the 2023-24 Influenza vaccination programme.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.gov.wales/written-statement-joint-committee-vaccination-and-immunisation-jcvi-advice-2023-24-influenza>  
Data ostatniego dostępu: 26.06.2023 r.
- Johansen 2022** Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Larsen CS, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Vestergaard LS, Valentiner-Branth P, Krause TG, Biering-Sørensen T. Feasibility of randomizing Danish citizens aged 65-79 years to high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in a pragmatic registry-based setting: rationale and design of the DANFLU-1 Trial. *Pilot Feasibility Stud* 2022; 8(1):87
- Johansen 2023** Johansen, N. D., Modin, D., Nealon, J., Samson, S., Salamand, C., Loiacono, M. M., Larsen, C. S., Jensen, A. M. R., Landler, N. E., Claggett, B. L., Solomon, S. D., Landray, M. J., Gislason, G. H., Køber, L., Jensen, J. U. S., Sivapalan, P., Vestergaard, L. S., Valentiner-Branth, P., Krause, T. G., & Biering-Sørensen, T. (2023). A pragmatic randomized feasibility trial of influenza vaccines. *NEJM Evidence*, 2(2).
- KLR 2019** Written Statement: Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) advice on the 2023-24 Influenza vaccination programme.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.gov.wales/written-statement-joint-committee-vaccination-and-immunisation-jcvi-advice-2023-24-influenza>  
Data ostatniego dostępu: 26.06.2023 r.
- Lee 2018** Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(5):435-443
- Lee 2021** Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021; 39 Suppl 1:A24-A35
- Lee 2023** Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X* 2023; 14:100327

- Leibovici Weissman 2021** Leibovici Weissman Y, Cooper L, Sternbach N, Ashkenazi-Hoffnung L, Yahav D. Clinical efficacy and safety of high dose trivalent influenza vaccine in adults and immunosuppressed populations - A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2021; 83(4):444-451
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- López-Medrano 2023** López-Medrano F, Alfayate S, Carratalà J, Chamorro-Camazón J, Cordero E, Cruz-Cañete M, Fernández-Prada M, García-Cenoz M, Marcos MÁ, Melón S, Moreno-Millán N, Onieva-García MÁ, de Lejarazu RO, Pérez-Martín JJ, Rodríguez-García J, Schwarz-Chavarri G, Tagarro-García A, van Esso-Arbolave D, Viasus D, Pumarola T. Executive summary - Diagnosis, treatment and prophylaxis of influenza virus infection - Consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Association of Vaccinology (AEV), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) and the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS). *Aten Primaria* 2023; 55(6):102629
- López-Medrano 2023a** López-Medrano F, Alfayate S, Carratalà J, Chamorro-Camazón J, Cordero E, Cruz-Cañete M, Fernández-Prada M, García-Cenoz M, Marcos MÁ, Melón S, Moreno-Millán N, Onieva-García MÁ, Lejarazu RO, Pérez-Martín JJ, Rodríguez-García J, Schwarz-Chavarri G, Tagarro-García A, van Esso-Arbolave D, Viasus D, Pumarola T. Executive summary. Diagnosis, treatment and prophylaxis of influenza virus infection. Consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Association of Vaccinology (AEV), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) and the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS). *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2023; 41(2):111-122
- López-Medrano 2023b** López-Medrano F, Alfayate S, Carratalà J, Chamorro-Camazón J, Cordero E, Cruz-Cañete M, Fernández-Prada M, García-Cenoz M, Marcos MÁ, Melón S, Moreno-Millán N, Onieva-García MÁ, Ortiz de Lejarazu R, Pérez-Martín JJ, Rodríguez-García J, Schwarz-Chavarri G, Tagarro-García A, van Esso-Arbolave D, Viasus D, Pumarola T. Executive summary. Diagnosis, treatment and prophylaxis of influenza virus infection. Consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Association of Vaccinology (AEV), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) and the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS). *An Pediatr (Engl Ed)* 2023; 98(3):213-227
- Lu 2019** Lu Y, Chillarige Y, Izurieta HS, Wei Y, Xu W, Lu M, Sung HM, Lindaas A, Wernecke M, Marcurdy T, Kelman J, Forshee RA. Effect of Age on Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Aged ≥65 Years. *J Infect Dis* 2019; 220(9):1511-1520
- Machado 2021** Machado MAA, Moura CS, Abrahamowicz M, Ward BJ, Pilote L, Bernatsky S. Relative effectiveness of influenza vaccines in elderly persons in the United States, 2012/2013-2017/2018 seasons. *NPJ Vaccines* 2021; 6(1):108
- Minozzi 2022** Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, Cereda D, Bonovas S, Pariani E, Moja L. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022; 46:101331
- Miskulin 2018** Miskulin DC, Weiner DE, Tighiouart H, Lacson EK Jr, Meyer KB, Dad T, Manley HJ. High-Dose Seasonal Influenza Vaccine in Patients Undergoing Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(11):1703-1711

- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- Morris 1999** Morris JN, Fries BE, Morris SA. Scaling ADLs within the MDS. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1999 Nov;54(11):M546-53. doi: 10.1093/gerona/54.11.m546. PMID: 10619316.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NACI 2023** An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Seasonal Influenza Vaccine for. 2023–2024  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-seasonal-influenza-vaccine-2023-2024.html>  
Data ostatniego dostępu: 26.06.2023 r.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Pepin 2021** Pepin S, Nicolas JF, Szymanski 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. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(12):5475-5486
- PRAC 2023** PRAC Meetings.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-meetings>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- PSO 2023** Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020.  
Dostępne on-line pod adresem: [https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2022/113/oryginal/akt.pdf](https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2022/113/oryginal/akt.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.06.2023 r.
- PTMR/PTW/OPZW 2020** Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Mamcarz A, Sybilski A, Wełnicki M, Duda-Król WB, Antczak A. Rekomendacje profilaktyki, diagnostyki i leczenia grypy u dorosłych dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej: FLU KOMPAS POZ – ADULTS. *Family Medicine & Primary Care Review* 2020; 22(1):3-19.
- Richardson 2015** Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB, Linkin DR. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. *Clin Infect Dis* 2015; 61(2):171-176
- Saade 2022** Saade EA, Abul Y, McConeghy K, Edward Davidson H, Han L, Joyce N, Canaday DH, Hsueh L, Bosco E, Gravenstein S. High-dose influenza vaccines for the prevention of

- hospitalization due to cardiovascular events in older adults in the nursing home: Post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. *Vaccine* 2022; 40(47):6700-6705
- Sanchez 2020** Sanchez L, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Meng Y, Nakama T, Kato K, Pandey A, Chang LJ. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in Japanese adults  $\geq 65$  years of age: a randomized controlled clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(4):858-866
- Sanchez 2023** Sanchez L, Nakama T, Nagai H, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Shrestha A, Pandey A, Chang LJ, De Bruijn I. Superior immunogenicity of high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine versus Standard-Dose vaccine in Japanese Adults  $\geq 60$  years of age: Results from a phase III, randomized clinical trial. *Vaccine* 2023; 41(15):2553-2561
- Shay 2017** Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, Forshee RA, Foppa IM, Wernecke M, Lu Y, Ferdinands JM, Iyengar A, Fry AM, Worrall C, Izurieta HS. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012-2013 and 2013-2014. *J Infect Dis* 2017; 215(4):510-517
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- STIKO 2020** Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommision (STIKO) für die Aktualisierung der Influenza-Impfempfehlung für Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren. *Epidemiologisches Bulletin* 7. Januar 2021.  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/01\\_21.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/01_21.pdf?__blob=publicationFile)  
Data ostatniego dostępu: 26.06.2023 r.
- STIKO 2023** Recommendations by the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute – 2023. CURRENT DATA AND INFORMATION ON INFECTIOUS DISEASES AND PUBLIC HEALTH. *Epidemiologisches Bulletin*. 26. January 2023.  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommandations/04\\_23\\_englisch.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommandations/04_23_englisch.pdf?__blob=publicationFile)  
Data ostatniego dostępu: 26.06.2023 r.
- URPL 2023** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.urpl.gov.pl/pl>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- VigiAccess 2023** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
- Wilkinson 2017** Wilkinson K, Wei Y, Sz wajczer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Mahmud SM. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017; 35(21):2775-2780



- Woo 2022** Woo EJ, Moro PL. Postmarketing safety surveillance of high-dose quadrivalent influenza vaccine: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Vaccine* 2022; 40(7):1026-1030
- Young-Xu 2018** Young-Xu Y, Van Aalst R, Mahmud SM, Rothman KJ, Snider JT, Westreich D, Mor V, Gravenstein S, Lee JKH, Thommes EW, Decker MD, Chit A. Relative Vaccine Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among Veterans Health Administration Patients. *J Infect Dis* 2018; 217(11):1718-1727
- Young-Xu 2019** Young-Xu Y, Snider JT, van Aalst R, Mahmud SM, Thommes EW, Lee JKH, Greenberg DP, Chit A. Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method. *Vaccine* 2019; 37(11):1484-1490
- Young-Xu 2020** Young-Xu Y, Thornton Snider J, Mahmud SM, Russo EM, Van Aalst R, Thommes EW, Lee JK, Chit A. High-dose influenza vaccination and mortality among predominantly male, white, senior veterans, United States, 2012/13 to 2014/15. *Euro Surveill* 2020; 25(19)
- Zeevat 2023** Zeevat F, Wilschut JC, Boersma C, Postma MJ. Reducing Hospital Capacity Needs for Seasonal Respiratory Infections: The Case of Switching to High-Dose Influenza Vaccine for Dutch Older Adults. *Value Health*. 2023 Apr;26(4):461-464.