

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## 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]

## 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.....	5
Streszczenie .....	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.1 Grypa (ICD-10: J09, J10, J11).....	15
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	16
2.3 Rozpoznanie .....	19
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie .....	21
2.5 Obraz kliniczny.....	24
2.6 Epidemiologia .....	25
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz wpływ na jakość życia .....	31
2.8 Profilaktyka grypy – szczepienia ochronne i inne formy profilaktyki .....	33
2.8.1 Wyszczepialność.....	39
2.8.2 Sposób finansowania szczepień przeciw grypie w warunkach polskich .....	41
2.8.3 Wytyczne praktyki klinicznej .....	45
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ).....	72
3 Wybór populacji docelowej.....	74
4 Liczebność populacji docelowej .....	75
5 Opis ocenianej interwencji – Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie).....	76
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego .....	76
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	79
6 Rekomendacji agencji HTA .....	80
6.1 Rekomendacje AOTMiT .....	80
6.2 Rekomendacje zagraniczne .....	80
7 Dobór komparatorów.....	83
8 Dobór punktów końcowych .....	85
9 Zakres analiz.....	88
9.1 Analiza kliniczna.....	88
9.2 Analiza ekonomiczna .....	89

---

9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	90
10	Załączniki.....	92
11	Opis komparatorów .....	92
11.1	Opis komparatora – Influvac Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana) .....	92
11.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	94
11.2	Opis komparatora – VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana) .....	97
11.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	99
11.3	Szczepionki refundowane w Polsce stosowane w zapobieganiu grypy .....	102
11.4	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	107
	Spis Tabel.....	108
	Spis Wykresów.....	110
	Piśmiennictwo .....	111

## Wykaz skrótów

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AEV	<i>Spanish Association of Vaccinology</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aQIV	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie z adiuwantem (z ang. <i>Adjuvanted Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine</i> ).
aTIV	Trójwalentna szczepionka przeciw grypie z adiuwantem (z ang. <i>Adjuvanted Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FDHA	<i>Federal Department of Home Affairs</i>
FOPH	<i>Federal Office of Public Health</i>
GMT	Średnia geometryczna miana przeciwciał an-ty-HA (z ang. <i>Geometric Mean Antibody Titer</i> )
GMTR	Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAI	test hamowania hemaglutynacji (z ang. <i>Hemagglutination-Inhibition</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
ILI	zachorowania grypopodobne (z ang. <i>Influenza-Like Illness</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>

JCVI	<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KLR	Kolegium Lekarzy Rodzinnych
LAIV	Żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIPH	<i>Norwegian Institute of Public Health</i>
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
OPZG	Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTW	Polskie Towarzystwo Wakcynologii
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
QIV	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine</i> )
QIVc	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie z hodowli komórkowej (z ang. <i>Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine cell-culture</i> )
QIVe	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie pochodząca z hodowli jaj (z ang. <i>Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine egg-culture</i> )
QIV-HD	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w wysokiej dawce (z ang. <i>Quadrivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine</i> )
QIV-SD	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (z ang. <i>Quadrivalent Standard -Dose Inactivated Influenza Vaccine</i> )
QLAIV	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RIDT	Szybkie testy antygenowe (z ang. <i>Rapid Influenza Diagnostic Tests</i> )
RNA	kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Rybonucleic Acid</i> )

rQIV	Rekombinowana czterowalentna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Recombinant Influenza Vaccine Qquadrivalent</i> )
rTIV	Rekombinowana trójwalentna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Recombinant Influenza Vaccine Trivalent</i> )
RSS	Mechanizm dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
RT-PCR	PCR z odwrotną transkryptazą (z ang. <i>Reverse Transcriptase PCR</i> )
SEIMC	<i>Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology</i>
SEIP	<i>Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases</i>
SEMFYC	<i>Spanish Society of Family and Community Medicine</i>
SEMPSPGS	<i>Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
STIKO	<i>Standing Committee on Vaccination</i> przy Instytucie Roberta Kocha
TIV	Trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i> )
TIVe	Trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (z ang. <i>Egg-Culture Inactivated Trivalent Vaccine</i> )
TLAIV	Trójwalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccine</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania w związku z oceną zasadności finansowania 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.

### Problem zdrowotny

**Grypa** jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie zachorowania na grypę jest wirus grypy, należący do RNA wirusów. Spośród wirusów wywołujących zakażenia u ludzi wyróżnia się trzy typy: A, B i C, jednak epidemiczne zachorowania wywołują tylko dwa pierwsze typy. Wystąpienie i stwierdzenie opisanych powyżej objawów klinicznych nie daje pewności, co do diagnozy infekcji wywołanej wirusem grypy. W okresach epidemicznych, niezależnie od wieku pacjenta, objawami, które z największym prawdopodobieństwem pozwalają rozpoznać grypę są współistniejący kaszel, gorączka, nieżyt nosa i bóle mięśniowe (czułość = 89-92%, swoistość = 38-44%). U pacjentów bez kaszlu i z temperaturą nie przekraczającą 38°C rozpoznanie grypy jest mało prawdopodobne, z wyjątkiem osób

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

Okres inkubacji grypy jest krótki i wynosi od 1 do 4-6 dni. Po tym czasie następuje charakterystyczne dla grypy nagłe wystąpienie objawów, które można zaklasyfikować jako objawy ogólne, objawy ze strony układu oddechowego oraz inne objawy towarzyszące.

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Państwowego Zakładu Higieny laboratoryjnie potwierdzono 3 983 przypadki grypy w 2018 roku, 4 831 przypadki w 2019 roku oraz 4 149 w 2020 roku (co stanowiło 0,13% wszystkich przypadków grypy). W całym sezonie 2021/2022 odnotowano 3 891 457 zachorowań, a w sezonie 2020/2021 – 2 231 344. Z kolei w sezonie grypowym 2022/2023 (do dnia 15.04.2023) odnotowano 5 293 241 zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę. Co istotne, lata te przypadają na okres działań ograniczających transmisję chorób zakaźnych wprowadzonych w związku z pandemią COVID-19, zwiększenia zainteresowania szczepieniami przeciw grypie, ale także spadku czułości nadzoru nad chorobami innymi niż COVID-19. Zapadalność na grypę na 100 tysięcy ludności wahała się w poszczególnych latach. Najniższą zapadalność zaobserwowano w latach 2020 i 2021, przypadających na okres ograniczeń związanych z pandemią COVID-19, odpowiednio 22,78/100



tys. i 21,30/100 tys. W 2022 roku zaobserwano wzrost zapadalności w stosunku do lat poprzednich – 33,71/100 tys. Zapadalność była zbliżona do zapadalności obserwowanej w latach przed pandemią COVID-19. Rokrocznie najwyższą zapadalność w skali kraju obserwowano wśród dzieci, szczególnie najmłodszych – w wieku do 5 lat – w 2022 r. 167,45 na 100 tys. dzieci w tym wieku przy średniej zapadalności dla populacji ogólnej 33,71 na 100 tys. osób. Dla osób w wieku 15-64 lat zapadalność wyniosła 22,13/100 tys., a dla chorych w starszym wieku ( $\geq 65$  lat) – 16,40/100 tys.

## Profilaktyka grypy

Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na grypę jest stosowanie **szczepionek przeciwgrypowych zawierających antygeny różnych szczepów wirusa grypy**. Dostępne są szczepionki czterowalentne, które zawierają dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B. Obecnie na świecie w celu zapobiegania grypie stosuje się głównie dwa rodzaje szczepionek: szczepionki inaktywowane (QIV) oraz szczepionki żywe atenuowane (u dzieci i młodzieży).

Szczepionka przeciw grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy, jednak najlepsza skuteczność szczepień obserwowana jest na początku sezonu epidemiologicznego tj. w okresie od września do połowy listopada. Odporność poszczepienna rozwija się po około 14 dniach po zaszczepieniu i utrzymuje się przez 6-12 miesięcy. Skuteczność szczepionki przeciwko grypie oceniana jest na 70-90% i zależy od: podobieństwa między wirusem krążącym w populacji, a zawartym w szczepionce, stanu układu immunologicznego pacjenta i jego wieku.

## Oceniana interwencja, wybór populacji docelowej i dobór komparatorów

Biorąc pod uwagę ciągły rozwój w dziedzinie szczepionek, w tym przeciw grypie, widoczne jest dalsze udoskonalenia programów szczepień. Ulepszenie to obejmuje na przykład przejście ze szczepionek podawanych w standardowych dawkach (SD) do postaci wysokodawkowej (HD).

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Efluelda, czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciwko grypie, która po raz pierwszy została dopuszczona do obrotu na terenie UE w 2020 r. Szczepionka QIV-HD zarejestrowane są w USA i Kanadzie dla osób  $\geq 65$  r.ż. a w Europie jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie.

Jedna dawka szczepionki inaktywowanej SD (0,5 ml) zawiera 15  $\mu\text{g}$  hemaglutyniny każdego z rekomendowanych przez WHO na dany sezon epidemiczny szczepów wirusa grypy, natomiast w szczepionce HD ich zawartość zwiększona jest 4-krotnie, do 60  $\mu\text{g}$  hemaglutyniny na szczep. QIV-HD, ze względu na 4-krotnie wyższą zawartość hemaglutyniny niż QIV-SD indukuje silniejszą odpowiedź immunologiczną i dlatego pokonuje część efektów immunostarzenia i zapewnia starszym dorosłym lepszą ochronę przed grypą. W szczególności wykazano, że szczepionka HD zapewnia lepszą ochronę przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi grypy i hospitalizacjami.

Szczepienia przeciwko grypie zalecane jest wszystkim osobom powyżej 6 miesiąca życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia, wskazując, że szczepienie jest najważniejszym czynnikiem chroniącym przed grypą i jej powikłaniami. Wytyczne wskazują, że

należy skupić się głównie na osobach, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych: dzieciach w wieku od 6 miesięcy, osobach dorosłych w wieku od 18 do mniej niż 65 lat u których podwyższone ryzyko powikłań wynika z choroby podstawowej, kobietach w ciąży, osobach zawodowo narażonych na kontakt z chorymi na grypę lub stanowiących źródło zakażenia dla osób wrażliwych np. osób w podeszłym wieku lub dzieci lub mających kontakt z drobiem/dzikim ptactwem lub trzodą chlewną. W części dokumentów wskazuje się, że osoby starsze powinny być szczepione bez względu na obecność dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych. Zalecenia takie dotyczą osób w wieku  $\geq 60$  lat lub w wieku  $\geq 65$  lat czy mieszkańców domów spokojnej starości lub domów opieki, dla których przyjmuje się, że wiek jest wystraszającym czynnikiem ryzyka. W przypadku szczepienia osób starszych wytyczne wskazują, że zastosowane powinny być szczepionki: QIV-HD, do których należy produkt leczniczy Efluelda lub inne rodzaje szczepionek czterowalentnych np.

Wnioskowa populacja docelowa dla produktu leczniczego Efluelda obejmuje osoby w wieku 60 lat i starsze, dla których zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej szczepienie przeciwko grypie powinno być udostępnione bez względu na obecność dodatkowych czynników zwiększających ryzyko powikłań pogrypowych, z preferowanym zastosowaniem szczepionek QIV-HD.

W chwili obecnej w Polsce refundacją w ramach profilaktyki zachorowania na grypę w ramach listy aptecznej dla osób dorosłych objęte są wyłącznie produkty lecznicze stanowiące szczepionki czterowalentne QIV-SD – VaxigripTetra i Influvac Tetra:

- dla osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych oraz u kobiet w ciąży – produkt leczniczy Vaxigrip Tetra;
- dla osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych i obecność ciąży – produkt leczniczy Influvac Tetra;
- dla osób w wieku powyżej 65 r.ż. bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych: produkty lecznicze VaxigripTetra i Influvac Tetra.

Poza możliwością refundacji szczepienia przeciwko grypie ze środków publicznych z zastosowaniem szczepionek udostępnianych w ramach listy aptecznej osoby zainteresowane szczepieniem mają także możliwość zaszczepiania się w ramach realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego programach bezpłatnych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka (w ramach programów polityki zdrowotnej) lub uczestnictwa innych formach realizacji szczepienia (np. wykupienie partii szczepionek przez zakłady pracy, opłacony abonament w centrum medycznym lub instytucje publiczne w ramach szczepienia określonych grup zawodowych). Szczepienia te mogą być realizowane z zastosowaniem dowolnej szczepionki dopuszczonej do obrotu i zarejestrowanej dla danej grupy osób, dostępnej w obrocie aptecznym.

Należy przy tym zauważyć, że produkt leczniczy Influvac Tetra od 1 lipca 2023 r. jest objęty finansowaniem we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy, bez konieczności wskazywania dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych,

a więc od kolejnego sezonu szczepień będzie dostępny dla bardzo szerokiej grupy osób, w tym w całej wnioskowanej populacji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda.

Z uwagi na sytuację refundacyjną szczepienia przeciw grypie w Polsce tj. udostępnienie w ramach listy aptecznej szczepionek QIV-SD jako komparator należy przyjąć szczepionki inaktywowane przeciw grypie w standardowej dawce (15 µg hemaglutyniny) czterowalentna (QIV-SD) (Influvac/Influvac Tetra, Vaxigrip/Vaxigrip Tetra lub inne dopuszczone do obrotu, przy czym w ocenie ekonomicznej i BIA należy uwzględnić status refundacyjny poszczególnych preparatów). Dodatkowo biorąc pod uwagę, że duża część wiarygodnych danych klinicznych (zwłaszcza dotyczących efektywności klinicznej szczepionek) może dotyczyć wcześniej stosowanych trójwalentnych odpowiedników szczepionek, zawierających tylko jeden szczep B wirusa, należy dopuścić też taki komparator (TIV-SD) w przypadku badań bezpośrednio porównujących TIV-SD z równowalentną szczepionką wysokodawkową TIV-HD.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia

żywnościowego, 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).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):** 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 hemaglutyniny) czterowalentna (QIV-HD) lub wcześniej stosowany trójwalentny odpowiednik (TIV-HD)
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** 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)
- **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.

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

### Analiza ekonomiczna

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

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

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

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

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

## Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

(inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania 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 Opis problemu zdrowotnego

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

**Grypa** jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez wirusy grypy typów A i B krążące w środowisku. Choroba występuje sezonowo – na półkuli północnej sezon grypowy trwa zwykle około 3 miesięcy i przypada na okres od października do kwietnia, natomiast na półkuli południowej – od maja do września. Co kilkanaście lub kilkadziesiąt lat występuje grypa pandemiczna, czyli groźniejszy rodzaj grypy wywołujący światową epidemię (pandemię) będący efektem zakażenia nowymi wariantami patogenu (*Kuchar 2022*). W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację ICD-10 dotyczącą grypy (*ICD-10 2019*).

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

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

Według zaktualizowanej klasyfikacji ICD-11 z 2020 r. grypa oznaczona jest kodem 1E30-1E32 (*ICD-11 2023*).

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

**Czynnikiem etiologicznym** wywołującym zakażenie są wirusy grypy typu A, B lub C należące do rodziny *Orthomyxoviridae* (PTMR 2019). Pomimo iż występują trzy typy wirusa grypy, tylko A i B mogą wywołać chorobę u człowieka (KLR 2019). Typy A i B zbudowane z genomu (jednoniciowy, segmentowany RNA o ujemnej polarności), białkowego kapsydu posiadającego na swojej powierzchni białka (H i N) oraz otoczki lipoproteinowej (PTMR 2019). Typ A dzieli się na podtypy na podstawie swoistości antygenowej dwóch białek powierzchniowych – hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N) (Kuchar 2022). Wirus ten ma wiele podtypów, a podstawą ich rozróżniania są właściwości antygenowe H (podtyp od H1 do H18) i N (podtypy od N1 do N11). U ludzi powszechnie występują trzy podtypy H: H1, H2, H3 oraz dwa podtypy N: N1 i N2 (PTMR 2019). Grypę sezonową najczęściej wywołują wirusy podtypów H1N1 i H3N2 (w niektórych sezonach H1N2), w mniejszym stopniu wirusy grypy B (ok. 20% wszystkich zachorowań). Typową cechą wirusów grypy typu A jest ich duża zmienność antygenowa, która odpowiada za wysokie ryzyko zachorowania każdego roku i konieczność corocznej aktualizacji składu szczepionek (Kuchar 2022). Wirus grypy A jest zakaźny dla człowieka i wielu gatunków zwierząt, a zasięg epidemii/pandemii jest nieprzewidywalny i zależy od rodzaju interakcji między wirusem i komórkami gospodarza, a także wielu czynników ekologicznych (PTMR 2019). Wirus grypy typu B zawiera w swojej strukturze tylko jeden rodzaj białek powierzchniowych H i N, należący do jednej z dwóch linii genetycznych: Yamagata lub Victoria. Wirus typu B wywołuje u ludzi zakażenie, które na podstawie obrazu klinicznego nie różni się w przebiegu od zakażenia wirusem grypy A (PTMR 2019).

Sezony grypowe są bardzo zmienne. W ostatnich latach rejestrowano wśród ludzi sporadyczne zachorowania wywołane przez wirusy grypy ptaków (potencjalne typy pandemiczne), obciążone dużym ryzykiem powikłań i dużą śmiertelnością. W 2009 r. WHO ogłosiło pandemię wywołaną przez wariant wirusa grypy H1N1pdm09 (poprzednio A/H1N1v, tzw. świńska grypa), który zdominował przełom roku 2009 i 2010, niemal całkowicie wypierając dotychczasowe podtypy grypy sezonowej. W kolejnych sezonach odnotowywano ten wariant wirusa, jednak w znacznie niższym odsetku (Kuchar 2022).

Epidemiczne zachorowania na grypę u ludzi wywołują typ A i B wirusa (podtypy H1N1, H3N2 lub H1N2), a w mniejszym stopniu wirus grypy B (linie genetyczne Yamagata i Victoria), natomiast typ C odpowiada za łagodne zachorowania sporadyczne i nie wywołuje epidemii (Kuchar 2022, KLR 2019) oraz występuje głównie u dzieci (KLR 2019).



Tabela 2. Różnice pomiędzy trzema wirusami grypy wywołującymi zakażenia u ludzi (KLR 2019).

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

Mechanizm działania wirusa polega na wiązaniu się patogenu z komórkami nabłonkowymi górnych i dolnych dróg oddechowych poprzez wspomniane hemaglutyniny. Następnie dochodzi do namnażania się wirusa co powoduje obrzęk i martwicę nabłonka tchawicy, oskrzeli i oskrzelików. W przebiegu choroby nie odnotowuje się zjawiska wiremii, a wszelkie objawy są wynikiem działania cytokin uwalnianych w reakcji zapalnej. Wyjątek stanowi pozapłucna replikacja wirusa grypy ptaków podtypu H5N1. Cykl replikacji trwa 6-12 h. W porównaniu do typowych wirusów grypy sezonowej wirus A/H1N1pdm09 ma większe powinowactwo do komórek nabłonkowych dolnego odcinkach układu oddechowego, głębszej penetracji i zakażenia pęcherzyków płucnych (Kuchar 2022).

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

- **przesunięcie antygenowe** (dryft antygenowy, z ang. *antigenic drift*), czyli zjawisko dotyczące wszystkich wirusów grypy polegające na wystąpieniu spontanicznych mutacji w materiale genetycznym wirusa podczas replikacji powodujące zmiany antygenowe glikoprotein wirusowych (hemaglutyniny i neuraminidazy), co skutkuje powstawaniem nowych wariantów wirusa i stwarza konieczność corocznej zmiany składu szczepionki przeciwgrypowej,
- **skok antygenowy** (reasortacja, z ang. *antigenic shift*), czyli zjawisko dotyczące wirusa grypy typu A polegające na zmianie jednej bądź kilku części wirusowego RNA, które ma miejsce w trakcie zakażenia jednej komórki dwoma różnymi wirusami grypy w tym samym czasie. Ze względu na krążenie wirusa grypy A pomiędzy człowiekiem i różnymi gatunkami zwierząt zjawisku temu sprzyjają bliskie kontakty ze zwierzętami. Zmiany wynikające ze skoku antygenowego wirusa występują co kilkadziesiąt lat (KLR 2019).

Należy podkreślić, że powyższe zmiany umożliwiają właściwości enzymu odpowiedzialnego za replikację RNA (polimeraza RNA), a nowe mutacje powstające w wyniku błędów polimerazy RNA mogą zwiększać wirulencję, ułatwiać przyleganie wirusa do nabłonka oddechowego i jego replikację. Z uwagi na ciągły charakter zmian w genomie wirusa, często spotyka się coroczne szerzenie się zachorowań na grypę

u ludzi, którzy nie nabyli odporności w wyniku przebycia zakażenia w danym sezonie lub zastosowania szczepienia. Duża zmienność genetyczna wirusa A prowadzi do powstawania nowych, czasem bardzo patogennych szczepów. W przeciwieństwie do wirusa typu A, wirusy B i C cechują się dużą stabilnością genetyczną (*PTMR 2019*).

Rezerwuarem wirusów grypy A są ludzie, a także niektóre zwierzęta (np. świnie, ssaki morskie, konie, kotowate, psy, ptaki domowe i dzikie). Do zakażenia dochodzi na drodze kropelkowej, ale zakażenie jest również możliwe poprzez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub przez ręce. Rezerwuarem wirusa ptasiej grypy są chore ptaki, jednak istnieje możliwość przeniesienia zakażenia na człowieka poprzez bezpośredni, bliski kontakt z chorym lub martwym ptakiem, spożywanie surowego lub niedogotowanego mięsa lub surowych jaj chorych ptaków (*Kuchar 2022*).

Wśród czynników ryzyka zakażenia wirusem grypy wyróżnia się:

- dłuższe przebywanie w bliskiej odległości (do 1,5 m) od chorego na gripę bez zabezpieczenia (maseczka na twarzy), każdy kontakt twarzą w twarz bez maseczki;
- kontakt bezpośredni z chorym lub zakażonym albo ze skażonymi przedmiotami;
- niedostateczna higiena rąk;
- dotykanie skażonymi rękoma okolicy ust, nosa lub oczu;
- przebywanie w dużych skupiskach ludzi w sezonie zachorowań na gripę (*Kuchar 2022*).

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

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

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

## 2.3 Rozpoznanie

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

Identyfikację wirusa można przeprowadzić wykrywając **materiał genetycznych wirusa** (RT-PCR), **metodą immunofluorescencji** (bezpośredniej [DFA, z ang. *direct fluorescent antibody*] lub pośredniej [IFA, z ang. *indirect fluorescent antibody*]), która stanowi najdokładniejszą metodę diagnostyczną. Identyfikację przeprowadza się z materiału pobranego od chorego (z nosa, nosogardzieli lub aspiratu odessanego z nosowej części gardła) najpóźniej do 7. dnia od początku objawów (*PTMR 2019, Kuchar 2022*). Zastosowanie znajduje również metoda **hodowli wirusa** zarezerwowana w głównej mierze dla celów nadzoru epidemiologicznego. Powyższa technika pozwala na precyzyjne ustalenie krążących szczepów i podtypów wirusa grypy oraz ich wrażliwości na leki co jest szczególnie użyteczne w typowaniu szczepów szczepionkowych (*KLR 2019*). W szczególnych sytuacjach klinicznych przydatne są tzw. **szybkie testy diagnostyczne** umożliwiające wykrywanie antygeny wirusa (RIDTs, z ang. *Rapid Influenza Diagnostic Tests*), ale bez możliwości określenia szczepu wirusa. Ujemny wynik takiego testu nie wyklucza choroby (*Kuchar 2022*). **Diagnostyka serologiczna** pozwala na oznaczenie miana swoistych przeciwciał antyhemaglutyninowych w surowicy pobranej w ostrej fazie choroby i w okresie zdrowienia. Serokonwersja lub odpowiedni wzrost miana przeciwciał potwierdzają rozpoznanie. Najczęściej stosowany jest test zahamowania hemaglutynacji określający stężenie przeciwciał antyhemaglutyninowych zarówno występujących po przebyciu grypy, jak i po szczepieniu. Diagnostyka serologiczna nie znajduje jednak zastosowania w praktyce lekarza rodzinnego ani w postępowaniu klinicznym (*KLR 2019*).

Należy zaznaczyć, że na ogół nie jest konieczne przeprowadzanie powyższych badań. Identyfikację wirusa zaleca się natomiast u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka powikłań lub w przypadku ciężkiej lub postępującej choroby grypopodobnej lub innych wskazań do hospitalizacji oraz w przypadku zgonu w celu stwierdzenia jego przyczyny. Najczulszą metodą wykrywania wirusa jest RT-PCR, jednak wszelkie nieprawidłowości w zakresie rodzaju materiału, sposobu i czasu jego pobrania, warunków przechowywania oraz transportu mogą skutkować wynikiem fałszywie ujemnym. W przypadku silnego przekonania o diagnozie zaleca się powtórzenie badania. Szybkie testy na obecność antygeny wirusa grypy cechują się dużą swoistością (98%), ale umiarkowaną czułością (50-60%), dlatego wynik ujemny nie wyklucza

zakażenia, gdy dane kliniczne i epidemiologiczne wskazują na gripę. Należy jednak pamiętać, że jest to najszybsza metoda diagnostyczna i pozwala na uzyskanie wyniku w warunkach ambulatoryjnych już w ciągu 30 minut (Kuchar 2022). W tabeli poniżej zestawiono wspomniane badania diagnostyczne wraz z czasem oczekiwania na wynik.

Tabela 3. Metody identyfikacji wirusa i czas oczekiwania na wyniki (Kuchar 2022).

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

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić chorobę przeziębieniową i inne zakażenia dróg oddechowych w tym COVID-19, bakteryjne zakażenia dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc, ostre bakteryjne zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, anginę paciorkowcową, zaostrzenie POChP lub astmy, mononukleozę zakaźną, ostre zakażenie HIV, ostrą białaczkę, malarię lub babeszjozę (Kuchar 2022).

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

Tabela 4. Istotne w diagnostyce i postępowaniu różnice pomiędzy gripą a "przeziębieniem" (KLR 2019).

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

## 2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

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

- choroba dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc) – objawy kliniczne (*tachypnoë* i inne objawy duszności, hipoksji) i/lub cechy radiologiczne;
- objawy ze strony układu nerwowego – drgawki, zaburzenia świadomości i encefalopatia, zapalenie mózgu, ogniskowe ubytki neurologiczne, zespół Guillaina i Barrégo, ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego;
- wtórne powikłania, w tym zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność nerek, niewydolność wielonarządowa, sepsa i wstrząs septyczny, rozpad mięśni szkieletowych;
- zaostrzenie przewlekłej choroby podstawowej np. astmy, POChP, choroby wieńcowej, przewlekłej niewydolności serca, wątroby lub nerek, cukrzycy;
- inne stany ciężkie wymagające hospitalizacji;
- którykolwiek z objawów ciężkiej postaci postępującej (szczegóły w rozdziale 2.5) (*Kuchar 2022*).

Czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu i wystąpienia powikłań są: wiek ( $\geq 50$  lat lub  $< 5$  [zwłaszcza do 24 m.ż.]), ciąża (zwłaszcza II i III trymestr) i pierwsze dwa tygodnie połogu, znacznego stopnia otyłość oraz niektóre choroby przewlekłe (*PTMR/PTW/OPZW 2020, Kuchar 2022*). Wraz z wiekiem zauważalne jest pogorszenie się funkcjonowania układu odpornościowego, co sprawia, że ryzyko powikłań, w tym zgonu, jest znacznie większe wśród starszych dorosłych niż w populacji ogólnej (*PTMR/PTW/OPZW 2020*).

Do najczęściej spotykanych powikłań grypy u osób dorosłych należą: zapalenie płuc (pierwotnie wirusowe – często o bardzo ciężkim przebiegu, wtórnie bakteryjne, mieszane), zapalenia górnych dróg oddechowych (zatok, gardła, krtani i tchawicy, oskrzeli), zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, zapalenie nerek, powikłania neurologiczne (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapalenie nerwów obwodowych, zespół Guillain-Barré), zaostrzenie chorób przewlekłych (astma, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca) oraz zgon, zarówno w wyniku powikłań pogrypowych jak i zaostrzenia choroby podstawowej (*PTMR/PTW/OPZW 2020*).

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

Tabela 5. Powikłania grypy i możliwe konsekwencje zdrowotne (KLR 2019).

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

Wraz z wiekiem rośnie ryzyko hospitalizacji z powodu grypy (PTMR/PTW/OPZW 2020) – około 70% wszystkich hospitalizacji z powodu grypy stanowią hospitalizacje u osób w wieku  $\geq 65$  lat (Lemaitre 2022). Oszacowano, że wskaźnik hospitalizacji wśród osób w wieku 75-84 lat i  $\geq 85$  lat był, zależnie od sezonu grypowego, odpowiednio 1,4-3,0 i 2,2-6,4 razy wyższy niż w grupie wiekowej 65-74 lat (Czaja 2019). Z wiekiem wzrasta też liczba dni, jakie osoby starsze spędzają w szpitalu z powodu powikłań po grypie – wśród osób w wieku 50-64 mediana długości pobytu wynosiła 7 dni, w grupach wiekowych 65-74 i 75-84 lat 8 dni a u chorych  $\geq 85$  lat aż 10 dni, podczas gdy średnia populacyjna wynosi 5 dni (Lemaitre 2022). Zaobserwowano ponadto, iż przechorowanie grypy u osób starszych znacząco pogarsza ogólne funkcjonowanie w zakresie takich funkcji jak mobilność, ubieranie się czy kąpiel w okresie 3–4 miesięcy po

przebiegu infekcji (PTMR/PTW/OPZW 2020). Wśród osób powyżej 65 r.ż. hospitalizowanych z powodu zachorowania na grypę u 23,1% pacjentów odnotowano zgon lub wystąpienia katastroficznej niepełnosprawności, rozumianej jako niemożność samodzielnego wykonywania podstawowych czynności np. spożywanie posiłków, toaleta, wejście po schodach itp. (Andrew 2021).

Najcięższym możliwym powikłaniem grypy jest zgon pacjenta spowodowany zarówno powikłaniami pogrypowymi, jak i zaostrzeniem chorób przewlekłych (KLR 2019). W zależności od sezonu epidemicznego grypa charakteryzuje się śmiertelnością na poziomie 0,1-0,5%, a u osób po 65 r.ż. sięga 1%. Umieralność z powodu grypy jest największa u kobiet w ciąży, dorosłych chorych na przewlekłe choroby płuc, chorobę wieńcową lub cukrzycę, ludzi bardzo otyłych oraz dzieci z przewlekłymi chorobami układu nerwowego lub zaburzeniami rozwoju (Kuchar 2022). Częstość wstępowania wybranych powikłań grypy przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

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

## 2.5 Obraz kliniczny

**Obraz kliniczny** grypy cechuje się nagłym wystąpieniem objawów ogólnych (początkowo dominujących), wśród których wyróżnia się gorączkę, uczucie zimna, znaczne osłabienie, ból głowy (najczęściej okolicy czołowej i zagałkowej), uczucie rozbicia, bóle mięśni oraz ogólne złe samopoczucie. Gorączka jest stałą cechą grypy, zwykle utrzymuje się 3-5 dni, jednak u części pacjentów może trwać nawet ponad tydzień. Dzieci gorączkują silniej niż dorośli, aczkolwiek u niemowląt temperatura nie musi wzrastać tak wysoko, jak u starszych dzieci. Temperatura ciała podnosi się zazwyczaj gwałtownie w pierwszych 12 godzinach choroby, jednocześnie z pojawieniem się pierwszych objawów ogólnych. Szczególnie w pierwszych dwóch latach życia tak gwałtowny wzrost temperatury może być przyczyną drgawek gorączkowych. Bóle mięśni mogą obejmować kończyny lub długie mięśnie pleców. Ponadto, zwykle po około 3 dniach choroby ujawniają się objawy ze strony układu oddechowego jak np. ból gardła, objawy nieżytu nosa (niezbyt nasilone) oraz suchy, męczący kaszel. Zmiany osłuchowe nad polami płucnymi stwierdzone są u ponad 20% chorych. W niektórych przypadkach mogą również występować inne objawy związane z zapaleniem krtani lub ucha środkowego lub z układu pokarmowego (nudności, wymioty, łagodna biegunka) (Kuchar 2022, PTMR 2019). Ponadto, chory może skarżyć się na światłowstręt i inne objawy oczne, jak np. przekrwienie spojówek, łzawienie i pieczenie oczu (PTMR 2019).

U starszych osób głównymi objawami mogą być znaczne osłabienie lub zaburzenia świadomości. Choroba zazwyczaj ustępuje po około 3-7 dniach, ale kaszel i gorsze samopoczucie oraz uczucie rozbicia mogą utrzymywać się ponad 2 tygodnie. Do 50% przypadków zakażeń może przebiegać bezobjawowo (Kuchar 2022).

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

- utrzymywanie się lub nawrót wysokiej gorączki lub innych objawów po upływie 3 dni;



- objawy podmiotowe, przedmiotowe i laboratoryjne niewydolności krążeniowo-oddechowej – duszność, sinica, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, hipotensja, zmniejszenie wysycenia hemoglobiny tlenem;
- objawy wskazujące na powikłania ze strony OUN – zaburzenia świadomości, utrata przytomności, patologiczna senność, nawracające lub utrzymujące się napady drgawek, znaczne osłabienie, porażenie lub niedowład;
- objawy ciężkiego odwodnienia – zmniejszenie aktywności, zawroty głowy lub omdlenie podczas próby wstawania, zmniejszona diureza, przedłużony nawrót kapilarny;
- laboratoryjne i/lub kliniczne objawy utrzymującego się zakażenia wirusowego lub wtórnego inwazyjnego zakażenia bakteryjnego;
- utrzymywanie się lub nawrót wysokiej gorączki lub innych objawów po upływie 3 dni (*Kuchar 2022, PTMR 2019*).

## 2.6 Epidemiologia

### Świat

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) co roku na gripę choruje 5-10% dorosłych i 20-30% dzieci na świecie. Każdego roku ciężka postać choroby występuje u 3-5 mln osób, a 290 000-650 000 chorych umiera z powodu choroby płuc. Zakażenie wirusem grypy może dotyczyć osób w każdym wieku i zazwyczaj przebiega stosunkowo łagodnie, jednak może prowadzić do wystąpienia powikłań lub zgonu, szczególnie w niektórych podgrupach pacjentów. Do grup ryzyka ciężkiego przebiegu choroby należą: kobiety w ciąży, dzieci w wieku < 60 miesięcy, osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci z chorobami przewlekłymi lub z zaburzeniami układu odpornościowego. W krajach uprzemysłowionych, większość zgonów z związanych z gripą występuje u pacjentów w starszym wieku ( $\geq 65$  lat) (*WHO 2023, KLR 2019*).

Według ECDC (z ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*) gripa sezonowa dotyka 10-30% populacji Europy i odpowiada za kilkaset tysięcy hospitalizacji rocznie. Epidemie występują przede wszystkim pomiędzy listopadem i kwietniem. W Unii Europejskiej co roku stwierdza się 50 milionów przypadków pełnoobjawowych zachorowań na gripę, a 15-70 tysięcy chorych umiera. Ogólna śmiertelność związana z gripą jest szacowana na 13,8/100 tys. osobolat. Ciężkość przebiegu grypy zależy od czynników związanych z patogenem, pacjentem oraz innych, w tym od dostępu do opieki medycznej. Powikłania choroby mogą wystąpić u każdego, jednak hospitalizacje są najczęstsze u osób starszych ( $\geq 65$  lat, 309/100 tys. osobolat) oraz u małych dzieci (<1 r.ż., 151/100 tys. osobolat). Dodatkowo

zwiększone ryzyko powikłań występuje u osób z chorobami współistniejącymi, w tym metabolicznymi, pulmonologicznymi czy kardiologicznymi (ECDC 2023).

Częstość występowania grypy w sezonie epidemicznym szacuje się na 2,3% u osób dorosłych oraz na 6% u starszych pacjentów ( $\geq 65$  lat) (Demicheli 2018, Demicheli 2018a). W jednym przeglądzie systematycznym z metaanalizą oszacowano, że wirus grypy odpowiada za 14,1% hospitalizacji związanych z zakażeniem dolnych dróg oddechowych u dorosłych. Oszacowano, że przekłada się to na 32 126 000 zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych przez wirusa grypy u osób w wieku  $\geq 20$  lat i 5 678 000 hospitalizacji. Do szpitala z powodu ciężkiego przebiegu grypy trafiają najczęściej chorzy w wieku 20-64 lat (3 464 000) oraz  $\geq 65$  lat (2 831 000), co odpowiada 80 hospitalizacji/100 tys. osób dorosłych w wieku  $< 65$  lat oraz 437 hospitalizacji/100 tys. osób w wieku  $\geq 65$  lat (Lafond 2021).

## Polska

Dane na temat liczby zachorowań, podejrzeń zachorowań na grypę oraz zgonów z powodu grypy publikowane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Państwowy Zakład Higieny. Dane te pochodzą z okresowych, zbiorczych „Meldunków o zachorowaniach i podejrzaniach zachorowań na grypę”, nadsyłanych do powiatowych stacji sanitarno-epidemiologicznych przez wszystkie jednostki ochrony zdrowia, do których zgłosili się chorzy, danych ze zgłoszeń zgonów nadsyłanych do wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych przez lekarzy, przesyłane przez wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne w formie zagregowanej do Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH oraz danych z tygodniowych raportów przesłanych do Krajowego Ośrodka ds. Grypy NIZP PZH - PIB przez wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne, które otrzymały próbki do badań wirusologicznych od lekarzy pierwszego kontaktu, biorących udział w wybiórczym nadzorze nad grypą Sentinel (jest to zintegrowany system nadzoru epidemiologicznego i wirusologicznego, w którym próbki pobierane są od niektórych pacjentów podejrzanych o zakażenie wirusem grypy lub innymi wirusami oddechowymi – RSV, parainfluenza, adenowirus). W meldunkach tych – zgodnie z definicją grypy przyjętą na potrzeby nadzoru nad chorobami zakaźnymi w krajach Unii Europejskiej (Dz.U. UE L 170 z 6.7.2018) – wykazuje się grypę (rozpoznaną klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz wszystkie rozpoznane klinicznie zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych spełniające kryteria definicji (NIZP-PZH 2020) (pełną definicję przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 7. Definicja przypadku grypy stosowana na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (NIZP-PZH 2020).

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

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

- przypadki możliwe – każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowania grypopodobne lub ostre zakażenia dróg oddechowych),
- przypadki prawdopodobne – każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowania grypopodobne lub ostre zakażenia dróg oddechowych) i epidemiologiczne,
- przypadki potwierdzone – każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowania grypopodobne lub ostre zakażenia dróg oddechowych) i laboratoryjne (NIZP-PZH 2020).

Zdecydowana większość przypadków grypy jest rozpoznawana klinicznie – laboratoryjnie potwierdzono 3 983 przypadki grypy w 2018 roku, 4 831 przypadki w 2019 roku oraz 4 149 w 2020 roku (co stanowiło 0,13% wszystkich przypadków grypy). Oszacowanie liczby zachorowań na grypę wśród ogółu zgłaszanych do nadzoru infekcji górnych dróg oddechowych jest praktycznie niemożliwe ze względu na niską reprezentatywność funkcjonującego w Polsce zintegrowanego systemu nadzoru wirusologicznego i epidemiologicznego nad grypą Sentinel. Stwierdza się także duże różnice w rejestrowanej zapadalności na

infekcje górnych dróg oddechowych pomiędzy różnymi województwami, co najprawdopodobniej odzwierciedla różnice w czułości nadzoru (Zieliński 2019, Zieliński 2020).

Ze względu na kliniczne podobieństwo niektórych postaci COVID-19 i grypy niemożliwe jest dalsze prowadzenie nadzoru w dotychczasowy sposób polegający na rejestrowaniu grypy i nieokreślonych grypopodobnych zakażeń, określanych jako „podejrzenia zachorowań na grypę”, obejmujących ostre zakażenia dróg oddechowych i zachorowania grypopodobne. Konieczne jest zmodyfikowanie systemu nadzoru nad grypą w celu zapewnienia rozróżniania pomiędzy zachorowaniami wywołanymi przez wirusy grypy i SARS-CoV-2 (Wojtyniak 2022).

Zgodnie z danymi przedstawionymi na portalu Państwowego Zakładu Higieny w sezonie grypowym 2022/2023 (do dnia 15.04.2023) odnotowano 5 293 241 zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę w Polsce. Stanowiło to znaczący wzrost liczby zachorowań w porównaniu z poprzednimi sezonami grypowymi. W całym sezonie 2021/2022 odnotowano 3 891 457 zachorowań, a w sezonie 2020/2021 – 2 231 344. W tym okresie grypa i zachorowania grypopodobne nadal stanowiły najliczniejszą grupę zachorowań wśród chorób zakaźnych. Co istotne, lata te przypadły na okres działań ograniczających transmisję chorób zakaźnych wprowadzonych w związku z pandemią COVID-19, zwiększenia zainteresowania szczepieniami przeciw grypie, ale także spadku czułości nadzoru nad chorobami innymi niż COVID-19. We wcześniejszych latach liczba zachorowań na grypę wahała się od 3 969 074 w sezonie 2019/2020 do 5 415 933 w sezonie 2017/2018. Ogółem hospitalizacji wymaga niewielki odsetek chorych na grypę (0,34% chorych w 2018 roku, 0,38% w 2019 roku), ale z uwagi na dużą liczbę zachorowań ogółem przekłada się to na kilkanaście tysięcy osób hospitalizowanych rocznie (w 2018 roku było to 17 858 osób, w 2019 roku – 18 198) (NIZP-PZH 2023, OPZG 2023, Wojtyniak 2022).

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

Tabela 8. Porównanie liczby zachorowań, hospitalizacji i zgonów z powodu grypy i podejrzeń zachorowań na grypę (OPZG 2023)\*.

1.09 – 15.04	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020	2020/2021	2021/2022	2022/2023
Zachorowania	3 289 235	3 964 655	4 585 448	3 805 280	3 725 918	1 546 835	2 751 400	5 293 341
Zmiana		20,5%	15,7%	-20,5%	-2,1%	-140,9%	77,9%	92,4%
Hospitalizacja	14 113	14 271	15 291	16 441	16 493	3 152	7 623-	31 116
Zmiana		1,1%	15,2%	-7,6%	7,9%	-423,3%-	141,9%	308,2%-

1.09 – 15.04	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020	2020/2021	2021/2022	2022/2023
Zgony	133	25	43	146	61	0	2	119

\* dane przedstawiono nie dla całych sezonów grypowych a dla okresu 1.09-15.04 w odpowiednich latach.

W sezonie 2022/2023 (do 15.04.2023) w Polsce stwierdzono w sumie 5 293 241 przypadków zachorowań lub podejrzeń zachorowania na grypę, z czego najliczniejszą grupę chorych stanowiły osoby w wieku od 5 do 64 lat – 2 410 547. Z kolei liczba osób chorych na grypę w wieku co najmniej 65 lat wynosiła 482 838. Szczegółowe dane dotyczące występowania zachorowań na grypę w sezonie 2022/2023 zostały przedstawione w tabeli poniżej (OPZG 2023).

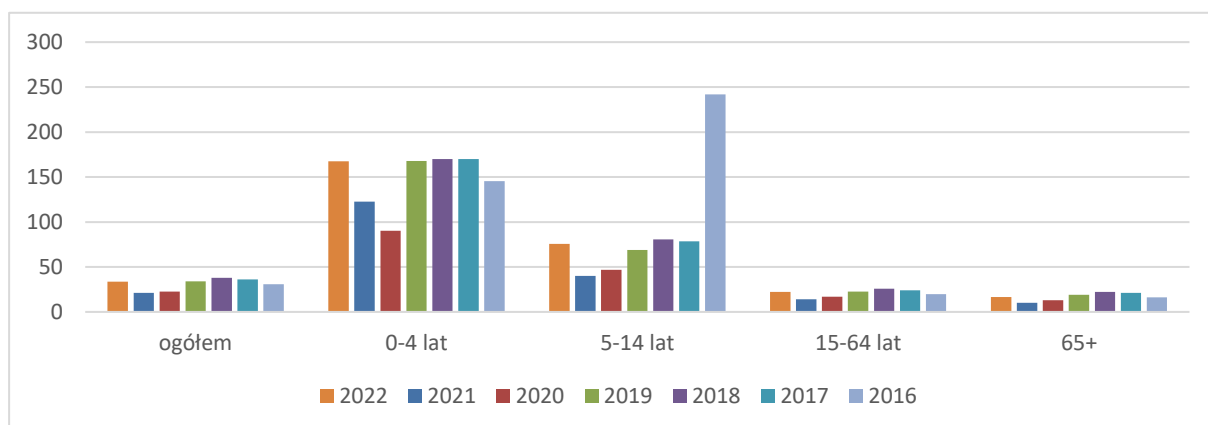
Tabela 9. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę z podziałem na grupy wiekowe w sezonie 2022/2023 (OPZG 2023)\*.

Wiek [lata]	0- 4	5- 14	5- 64	65+	SUMA
Zachorowania 1.09.2022 – 15.04.2023	1 108 434	1 291 422	2 410 547	482 838	5 293 241

\* dane dla okresu 1.09.2022-15.04.2023.

Na poniższym wykresie zaprezentowano zapadalność na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2016-2022.

Wykres 1. Zapadalność/100 tysięcy ludności na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2016-2022 (NIZP-PZH 2023).



Zapadalność na grypę na 100 tysięcy ludności wahała się w poszczególnych latach. Najniższą zapadalność zaobserwowano w latach 2020 i 2021, przypadających na okres ograniczeń związanych z pandemią COVID-19, odpowiednio 22,78/100 tys. i 21,30/100 tys. W 2022 roku zaobserwowano wzrost zapadalności w stosunku do lat poprzednich – 33,71/100 tys. Zapadalność była zbliżona do zapadalności obserwowanej w latach przed pandemią COVID-19. Rokrocznie najwyższą zapadalność w skali kraju obserwowano wśród dzieci, szczególnie najmłodszych – w wieku do 5 lat – w 2022 r. 167,45 na 100 tys. dzieci

w tym wieku przy średniej zapadalności dla populacji ogólnej 33,71 na 100 tys. osób. Dla osób w wieku 15-64 lat zapadalność wyniosła 22,13/100 tys., a dla chorych w starszym wieku ( $\geq 65$  lat) – 16,40/100 tys. (NIZP-PZH 2023).

W tabeli poniżej zestawiono liczbę zachorowań i zapadalność na gripę na 100 000 ludności w latach 2010-2021.

Tabela 10. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 000 ludności w latach 2010-2021 (Wojtyniak 2022).

Jednostka chorobowa	Mediana w latach 2010-2014	Mediana w latach 2015-2019	2020	2021
Grypa i podejrzenia zachorowań na gripę				
Liczba zachorowań	1 460 037	4 790 033	3 160 711	2 973 793
Zapadalność	3789,0	12478,4	8240,9	7792,5

Wg danych dla 2021 roku, grypa i zapalenie płuc stanowią jedną z dziesięciu najczęstszych przyczyn zgonów w Polsce, w każdej z grup wiekowych, ogółem odpowiadają za 4% zgonów (Wojtyniak 2022). Należy mieć jednak na uwadze, że w opinii ekspertów klinicznych raportowane liczby zgonów nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa. Jedną z głównych przyczyn może być fakt, że jako przyczyna zgonu może być odnotowywana jednostka chorobowa stanowiąca powikłanie pogrypowe lub stan występujący na skutek zaostrzenia istniejącej już choroby w wyniku infekcji grypowej (Ernst & Young 2013). Szacowana śmiertelność związana z gripą wynosi 4,0-8,8/100 tys. rocznie, co w Polsce powinno się przekładać na 1 500-3 300 zgonów rocznie, jednak liczba raportowanych zgonów z powodu grypy jest kilkakrotnie niższa (Zieliński 2020, Iuliano 2017).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby potwierdzonych zgonów z powodu grypy w czasie ostatnich sezonów grypowych w Polsce z podziałem na grupy wiekowe.

Tabela 11. Liczba potwierdzonych zgonów z powodu grypy w czasie ostatnich sezonów grypowych w Polsce (NIZP-PZH 2023).

Wiek [lata]	0- 4	5- 14	5- 64	65+	SUMA
2015/2016	3	2	79	56	<b>140</b>
2016/2017	0	0	5	20	<b>25</b>
2017/2018	0	0	19	28	<b>47</b>
2018/2019	1	0	71	78	<b>150</b>
2019/2020	0	5	17	43	<b>65</b>
2020/2021	0	0	0	0	<b>0</b>

Wiek [lata]	0- 4	5- 14	5- 64	65+	SUMA
2021/2022	0	0	1	5	6
2022/2023*	1	0	20	100	121

\* niedostępne dane dla całego sezonu grypowego, dane pochodzą z okresu 01.09.2022-31.05.2023.

W momencie tworzenia niniejszego raportu brak danych szczegółowych dotyczących śmiertelności w sezonie 2022/2023, uwzględniono dostępne dane z okresu 01.09.2022-31.05.2023. Widoczna jest wysoka liczba zgonów z powodu grypy – w analizowanym okresie odnotowano 121 zgonów, z czego większość z nich stwierdzono u osób w wieku  $\geq 65$  lat – 100 zgonów. W poprzednich latach, w czasie pandemii COVID-19, nie odnotowano żadnych zgonów z powodu grypy w sezonie 2020/2021 oraz 6 zgonów w sezonie 2021/2022. W poprzednich latach sumaryczna liczba zgonów wahała się w poszczególnych sezonach od 47 zgonów w sezonie 2017/2018 do 150 zgonów w sezonie 2018/2019. Większość zgonów występowała w grupach wiekowych 5-64 oraz 65+ (*NIZP-PZH 2023*).

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

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

Szacowane roczne koszty związane z zachorowaniami na grypę i jej następstwami dla systemów opieki zdrowotnej, pracodawców i gospodarki europejskiej wynoszą 6-14 mld euro (*KLR 2019*). Według szacunków OPZG w sezonie 2022/2023 r. sprzedano 2 150 tys. dawek szczepionek przeciwko grypie. W tabeli poniżej przedstawiono szacunkowe liczby dawek szczepionek przeciw grypie sprzedanych na rynku polskim w sezonach 2017/2018 – 2022/2023.

Tabela 12. Szacunkowe liczby dawek szczepionek przeciw grypie sprzedanych na rynku polskim w sezonach 2017/2018 – 2022/2023 (*OPZG 2023*).

Sezon	2017/2018	2018/2019	2019/2020	2020/2021	2021/2022	2022/2023
Liczba dawek szczepionek przeciw grypie [w tys.]	1 399	1 499	1 582	2 300	2 641	2 150

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

Oszacowane dla Polski koszty pośrednie wyniosły ok. 836 mln złotych dla roku bez epidemii i aż 4,3 mld złotych dla roku z epidemią. Łącznie koszty zachorowania na grypę wahają się od 879 ml złotych w roku bez epidemii do ponad 5 mld złotych w roku, w którym epidemia występuje (*Ernst & Young 2013*). Do kosztów pośrednich wynikających z zachorowania na grypę należy zaliczyć koszty nieobecności pracownika z powodu grypy i powikłań (w tym zaostrzenia chorób przewlekłych z powodu zakażenia wirusem grypy), koszty nieobecności pracownika z powodu grypy u innej osoby (najczęściej dziecka) i konieczności sprawowania opieki nad tą osobą oraz koszty obniżonej wydajności pracy chorego na grypę, który jest obecny w miejscu pracy. W przypadku wystąpienia powikłań pogrypowych mogą one doprowadzić do częściowej lub całkowitej niezdolności do pracy, a nawet do zgonu pracownika (*Ernst & Young 2013*). Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu grypy w 2022 roku wydano jedynie 115 410 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 621 235. Liczba ta jest znacznie niższa w porównaniu z rokiem poprzednim oraz porównywalna z latami 2019-2020 (*ZUS 2023*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J09, J10, J11 (*ZUS 2023*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2022 <sup>2</sup>	621 235	115 410
2021 <sup>2</sup>	141 390	24 126
2020 <sup>2</sup>	669 412	105 407
2019 <sup>2</sup>	681 099	117 729
2018 <sup>2</sup>	1 222 976	184 225



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

1 wyłącznie dla kodu ICD-10: J11;

2 dla kodu ICD-10: J10 i J11.

Zachorowanie na grypę przyczynia się również do obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem. W sytuacji gdy pacjentem jest dziecko znaczące obniżenie HRQoL dotyczy nie tylko samego chorego, ale w znacznym stopniu także jego rodziców. Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii utrata QALY związana z zachorowaniem na grypę typu A i B w grupie wiekowej 0-15 lat wyniosła 6 410 (95% CI: 3640; 10 900), w grupie wiekowej 16-64 lat aż 16 200 (95% CI: 9 710; 25 800), u osób powyżej 65 r.ż. 1 660 (95% CI: 490; 4 860), a w populacji ogólnej 24 300 (95% CI: 16 600; 34 700) (*Fragaszy 2018*). W innym badaniu szacować utratę QALD (z ang. *quality-adjusted life days*) związaną z ILI na 5,33 u osób w wieku 0-19 lat, 6,35 u osób w wieku 20-64 lat i 10,69 u osób w wieku 65 lat i starszych (*Siddiqui 2010*).

## 2.8 Profilaktyka grypy – szczepienia ochronne i inne formy profilaktyki

**Postępowanie profilaktyczne** przeciwko rozprzestrzenianiu się zakażenia grypy obejmuje metody swoiste oraz nieswoiste. Do metod swoistych zalicza się szczepienia ochronne oraz profilaktykę farmakologiczną (oseltamiwir, zanamiwir). Wśród metod nieswoistych podkreśla się istotną rolę działalności Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej, izolacji chorych oraz stosowania środków ochrony osobistej (np. higiena rąk, maseczki) (*Kuchar 2022*).

Zgodnie z rekomendacjami PTMR wyróżnia się profilaktykę poekspozycyjną w przypadku pacjentów nie-szczepionych po kontakcie z osobą chorą. Powyższą profilaktykę zaleca się dzieciom z wysokim ryzykiem powikłań w przebiegu grypy, z bliskim kontaktem z osobami chorymi (np. wspólne mieszkanie) oraz osobom opiekującym się dziećmi poniżej 6. m.ż. W wyjątkowych sytuacjach zaleca się również profilaktykę przedekspozycyjną, która rekomendowana jest u osób narażonych na duże ryzyko powikłań w przypadku zachorowania (np. pacjenci ze znacznie obniżoną odpornością), gdy zabezpieczenie szczepieniem nie jest możliwe (*PTMR 2019, PTMR/PTW/OPZW 2020*).

Najskuteczniejszą formą zapobiegania grypie oraz ochrony przed ciężkim przebiegiem i powikłaniami choroby są **szczepienia**. W Polsce, zgodnie z założeniami obowiązującego na rok 2023 r. Programu Szczepień Ochronnych szczepienia przeciw grypie zaleca się w związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi lub w związku z przesłankami epidemiologicznymi, co podsumowano poniżej.

Tabela 14. Grupy osób, którym zalecane jest szczepienie przeciw grypie według Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023 r. (PSO 2023).

Szczepionka/ sposób podania szczepionki	Zgodnie z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi	Zgodnie z przesłankami epidemiologicznymi – wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia do stosowania zgodnie z ChPL, w szczególności
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Szczepionka p. grypie podawana domięśniowo lub podskórnio (według wskazań producenta szczepionki)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ osobom po transplantacji narządów</li> <li>▪ przewlekle chorym dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawałach serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe;</li> <li>▪ osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego;</li> <li>▪ dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologicznohematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekle salicylanami;</li> <li>▪ dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym;</li> <li>▪ kobietom w ciąży lub planującym ciążę.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdrowym dzieciom w wieku od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6 do ukończenia 60 miesiąca życia);</li> <li>▪ osobom w wieku powyżej 55 lat;</li> <li>▪ osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6 miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekle chorymi (w ramach realizacji strategii kononowej szczepień);</li> <li>▪ pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna;</li> <li>▪ pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekle chorym lub osobom w podeszłym wieku, w szczególności przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych, placówkach pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz lecznictwa uzdrowiskowego</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Szczepionka żywa atenuowana p. grypie podawana donosowo (według wskazań producenta szczepionki)</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzieciom i młodzieży w wieku od 24 miesiąca życia do 18 roku życia bez przeciwwskazań wskazanych w charakterystyce produktu leczniczego</li> </ul>

Obecnie na świecie w celu zapobiegania grypie stosuje się głównie różne rodzaje szczepionek: **szczepionki inaktywowane**, **szczepionki rekombinowane** oraz **szczepionki żywe atenuowane**. Wśród

szczepionek inaktywowanych wyróżnia się typ *split* zawierający rozszczepiony wirion oraz typ *subunit* zawierający podjednostki powierzchniowe (H i N). W Polsce od sezonu 2017/2018 dostępne są szczepionki czterowalentne inaktywowane, które cechują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, z uwagi na brak wirusa zdolnego do wywołania choroby. Uważa się, że jedna dawka szczepionki powinna ochronić przed zachorowaniem na grypę już po 2 tygodniach od podania, a powyższa ochrona utrzymuje się przez jeden sezon (PTMR 2019). Od sezonu 2019/2020 dostępna jest również żywa, atenuowana szczepionka przeciwko grypie, zarejestrowana do stosowania u dzieci po ukończeniu 2. r.ż., do 18. r.ż. (PTMR/PTW/OPZW 2020). Aktualnie w Polsce u dorosłych najczęściej stosowane są szczepionki inaktywowane a u dzieci szczepionki żywe, atenuowane (PSO 2023).

Biorąc pod uwagę ciągły rozwój w dziedzinie szczepionek, w tym przeciw grypie, widoczne jest dalsze udoskonalenia programów szczepień. Potencjalne ulepszenia obejmują na przykład przejście ze szczepionek podawanych w standardowych dawkach (SD) do postaci wysokodawkowej (HD). Jedna dawka szczepionki inaktywowanej SD (0,5 ml) zawiera 15 µg hemaglutyniny każdego z rekomendowanych przez WHO na dany sezon epidemiczny szczepów wirusa grypy (Zeevat 2023, KLR 2019), natomiast w szczepionce HD ich zawartość zwiększona jest 4-krotnie, do 60 µg hemaglutyniny na szczep. QIV-HD, ze względu na 4-krotnie wyższą zawartość hemaglutyniny niż QIV-SD indukuje silniejszą odpowiedź immunologiczną i dlatego pokonuje część efektów immunostarzenia i zapewnia starszym dorosłym lepszą ochronę przed grypą. W szczególności wykazano, że szczepionka HD zapewnia lepszą ochronę przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi grypy i hospitalizacjami (Zeevat 2023). Szczepionki tego typu zarejestrowane są w USA i Kanadzie dla osób ≥65 r.ż. a w Europie od ≥60 r.ż. (ChPL Efluelda 2023, Zeevat 2023, CDC 2023).

W tabeli poniżej zestawiono szczepionki przeciwko grypie.

Tabela 15. Szczepionki przeciwko grypie.

Szczepionka	Rodzaj
<b>QIV-HD</b>	
<b>EFLUELDA / FLUZONE HIGH-DOSE QUADRIVALENT</b>	czterowalentna, wysokodawkowa
<b>QLAIV</b>	
<b>FLUENZ TETRA</b>	czterowalentna, żywa atenuowana
<b>QIV-SD</b>	
<b>VAXIGRIP TETRA</b>	czterowalentna z rozszczepionym wirionem tzw. <i>split</i>
<b>INFLUVAC TETRA</b>	czterowalentna podjednostkowa, tzw. <i>subunit</i>
<b>FLUARIX TETRA</b>	czterowalentna z rozszczepionym wirionem tzw. <i>split</i>

Efluelda

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

Szczepionka	Rodzaj
<b>rQIV</b>	
<b>SUPEMTEK</b>	czterowalentna szczepionka przeciw grypie rekombinowana, przygotowana w hodowli komórkowej
<b>TIV</b>	
<b>INFLUVAC</b>	trójwalentna szczepionka inaktywowana
<b>VAXIGRIP</b>	trójwalentna szczepionka inaktywowana
<b>FLUARIX</b>	trójwalentna szczepionka inaktywowana

Szczepionki przeciwko grypie mogą być podawane przez cały sezon występowania grypy. Jednakże, u osób z grup ryzyka zaleca się podawanie szczepienia w okresie od września do połowy listopada. Podobnie u dzieci do 9. roku życia, u których konieczne jest podanie dwóch dawek zaleca się rozpoczęcie szczepienia początkiem września. W szczególnych sytuacjach podanie szczepionki w późniejszym okresie (styczeń-kwiecień), nawet po stwierdzeniu wzrostu zachorowań na grypę w populacji, także jest zalecane (KLR 2019), gdyż należy wykorzystać każdą okazję do podania szczepionki przeciw grypie osobom z grup ryzyka, które nie zostały jeszcze uodpornione w bieżącym sezonie, także po rozpoczęciu sezonu grypowego (PTMR/PTW/OPZW 2020).

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

Tabela 16. Niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu przeciw grypie (Kuchar 2022, KLR 2019).

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

Efluelda

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

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

Tabela 17. Przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie (KLR 2019).

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

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

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

### Immunogenność szczepionek

Celem działania szczepionek jest zapewnienie czynnego uodpornienia przeciwko szczepom wirusa grypy zawartym w składzie szczepionki. W kontekście omawianego patogenu wyróżnia się cztery podtypy wirusa grypy – dwa podtypy A i dwa podtypy B. Mechanizm działania szczepionek przeciwko grypie polega na wytworzeniu przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie kilku tygodni (ok. 2-3). Przeciwciała te neutralizują wirusy w przypadku kontaktu. Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hemaglutynacji (HAI, z ang. *hemagglutination-inhibition*) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anti-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. Według niektórych doniesień miana przeciwciał anti-HA  $\geq 1:40$  uznawane są jako miana chroniące przed grypą (*ChPL VaxigripTetra 2023*). Immunogenność w przypadku przeciwciał anti-HA obejmuje ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał anti-HA (GMT, z ang. *Geometric Mean Antibody Titer*); serokonwersji (odsetka pacjentów z czterokrotnym wzrostem miana przeciwciał anti-HA lub zmianą z miana niewykrywalnego na miano przeciwciał  $\geq 40$ ), seroprotekcji (odsetek chorych z ochronnym mianem przeciwciał anti-HA  $\geq 40$ ); oraz

stosunku średniej geometrycznej mian przeciwciał anty-HA (miana przed i po szczepieniu) – GMTR. EMA zaleca, aby obserwowane wartości u osób powyżej 60 roku życia wynosiły powyżej 30% w przypadku serokonwersji, 60% dla seroprotekcji i powyżej 2,0 dla GMTR; a u dorosłych w wieku 18-60 odpowiednio: >40%, >70% i >2,5 (EMA 1997). FDA zmodyfikowało zalecenia EMA i wskazuje, że w ocenie należy potwierdzić, że w przypadku osób  $\geq 65$  roku życia dolny zakres 95% CI dla serokonwersji wynosi co najmniej 30%, a dla seroprotekcji – 60%, natomiast w wieku <65 rż (w tym populacja pediatryczna), odpowiednio:  $\geq 40\%$  i  $\geq 70\%$  (FDA 2007).

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

Uważa się, że szczepienie przeciwko grypie jest bezpieczne i dobrze tolerowane, a korzyści z jego zastosowania znacznie przewyższają potencjalne ryzyko związane z tą interwencją (PTMR/PTW/OPZW 2020). Należy jednak pamiętać, że każde szczepienie wiąże się z ryzykiem wystąpienia NOP (niepożądany odczyn poszczepienny). W przypadku szczepienia przeciwko grypie najczęściej występują odczyny miejscowe w postaci bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia i obrzęku. Mogą pojawić się również reakcje ogólne (najczęściej gorączka, osłabienie i bóle mięśni) (PTMR 2019, PTMR/PTW/OPZW 2020).

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

Główne przeciwwskazania do szczepień przeciwko grypie podsumowano w tabeli poniżej.

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

Inaktywowane szczepionki przeciwko grypie	Żywe szczepionki przeciwko grypie
<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie reakcje alergiczne na białko jaja kurzego lub inne składniki szczepionki;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie reakcje alergiczne na białko jaja kurzego lub innego składniki szczepionki;</li> </ul>

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

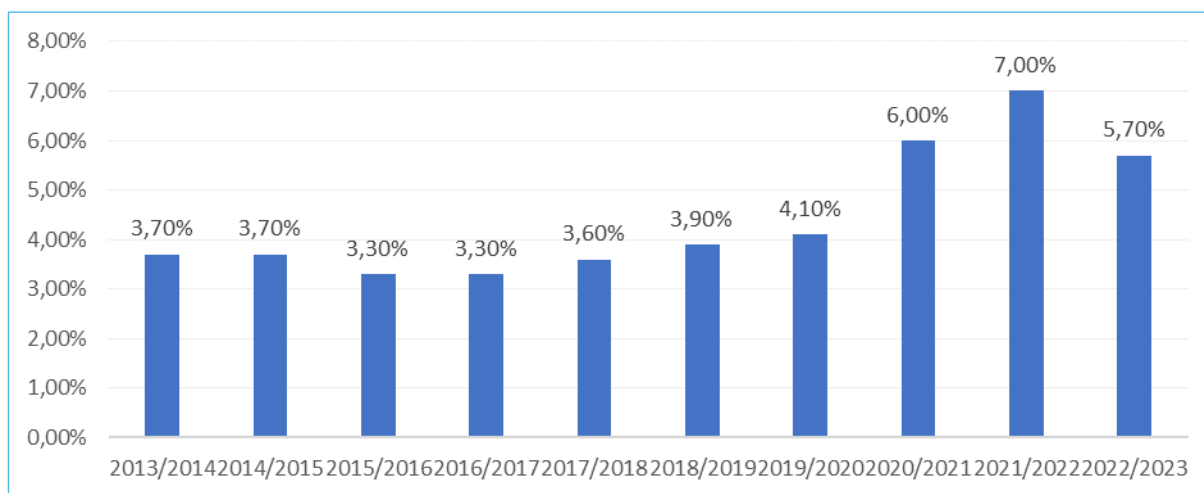
### 2.8.1 Wyszczepialność

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

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) do istotnych celów prowadzonej polityki w zakresie ochrony zdrowia zalicza podwyższenie poziomu zaszczepienia populacji przeciw grypie sezonowej wśród wszystkich grup ryzyka i rekomenduje osiągnięcie co najmniej 75% wyszczepialności w grupie osób starszych ( $\geq 65$  lat). W Polsce poziom wyszczepialności zarówno w grupach ryzyka, jak i w populacji ogólnej utrzymuje się znacznie poniżej zalecanego poziomu i należy do jednego z najniższych w Europie. W XXI wieku najwyższy odsetek osób zaszczepionych w Polsce odnotowano w sezonie 2001/2002 (10,57%). W kolejnych latach obserwowano stopniowy spadek wyszczepialności we wszystkich grupach wiekowych, szczególnie widoczny po pandemii z 2009 roku (Ernst & Young 2013, Antczak 2022).

Dane dotyczące poziomu wyszczepialności przeciw grypie w Polsce w ostatnich 10 sezonach grypowych (od 2013/2014 do 2022/2023) zaczerpnięto z raportu Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy – estymacje rynkowe na bazie danych pochodzących od dystrybutorów oraz dostępnych na stronie [www.pzh.gov.pl](http://www.pzh.gov.pl) (OPZG 2023).

Wykres 2. Poziom wyszczepialności przeciw grypie populacji polskiej w poszczególnych sezonach grypowych od sezonu 2013/2014 do 2022/2023 (dane na dzień 15.04.2023) (OPZG 2023).



W ciągu ostatniej dekady najwyższą wyszczepialność przeciw grypie w populacji polskiej zaobserwowano w sezonie 2021/2022. Odsetek osób zaszczepionych wynosił 7,0% i był wyższy w porównaniu do wcześniejszych sezonów, co prawdopodobnie związane było ze wzrostem świadomości społeczeństwa spowodowanym zagrożeniem zakażeniem wirusem SARS-CoV2. W sezonie 2022/2023 poziom zaszczepienia populacji wyniósł 5,7 %, co stanowiło zauważalny spadek w porównaniu z poprzednim sezonem. We wcześniejszych latach, przed pandemią COVID-19, poziom wyszczepialności był niski, przez wiele lat utrzymywał się na poziomie poniżej 5%. Od sezonu 2016/2017 zaobserwowano niewielki wzrost wyszczepialności: od 3,3% do 4,1% w sezonie 2019/2020 i 6,0% w sezonie 2020/2021 (OPZG 2023).

Do możliwych przyczyn niskiej wyszczepialności przeciw grypie zalicza się brak odpowiedniej wiedzy społeczeństwa dotyczącej profilaktyki grypy, brak zalecania szczepień przez pracowników ochrony zdrowia, brak zaufania do szczepień, organizację systemu ochrony zdrowia oraz bariery ekonomiczne. W badaniu przeprowadzonym w Polsce w 2020 roku badającym postawy Polaków w stosunku do szczepień przeciw grypie sezonowej, 18,9% osób było pozytywnie nastawionych do szczepienia, w tym 5,5% pacjentów deklaroowało zaszczepienie przeciw grypie, a 13,4% osób wykazywała gotowość zaszczepienia się w sezonie 2020/2021. Wskazywało to na wzrost zainteresowania szczepieniami przeciw grypie w porównaniu do wcześniejszych lat – w badaniach przeprowadzonym w 2013 i 2016 roku 6-7% osób deklaroowało przyjęcie szczepienia, podobna liczba osób wyrażała chęć zaszczepienia się. Wyniki przeprowadzonego badania wskazują również na znaczącą różnicę pomiędzy osobami deklaruującymi chęć zaszczepienia się a rzeczywistą liczbą osób zaszczepionych w sezonie 2020/2021 (18,9% vs 6,0%), co wskazuje na konieczność podjęcia działań zapewniających odpowiedni dostęp do szczepień przeciwko grypie dla wszystkich osób zainteresowanych (Kowalik 2021).



Dane dotyczące poziomu wyszczepialności przeciw grypie poszczególnych grup wiekowych w sezonach grypowych od 2019/2020 do 2022/2023 pochodzą z raportu Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy (OPZG 2023).

Tabela 19. Poziom wyszczepialności poszczególnych grup wiekowych w sezonach grypowych od sezonu 2019/2020 do 2022/2023 (dane na dzień 15.04.2023) (OPZG 2023).

Przedział wiekowy/sezon	0-4	5-14	15-64	65+	Ogółem
2019/2020	1,0%	1,4%	1,8%	15,1%	4,1%
2020/2021	2,0%	2,3%	3,4%	18,4%	6,0%
2021/2022	2,4%	2,3%	6,6%	22,9%	7,0%
2022/2023	2,0%	1,9%	2,4%	20,2%	5,7%

Najwyższy poziom zaszczepienia przeciw grypie od lat obserwuje się wśród osób starszych (65+), szczególnie narażonych na ciężki przebieg choroby i wystąpienie powikłań. W tej grupie wiekowej zaobserwowano istotny wzrost wyszczepialności przypadający na czas pandemii COVID-19, osiągający 22,9% w sezonie 2021/2022. W sezonie 2022/2023 zaobserwowano, podobnie jak w populacji ogólnej, spadek odsetka osób zaszczepionych w porównaniu z rokiem poprzednim – do 20,2%. Poziom zaszczepienia przeciw grypie w pozostałych grupach wiekowych jest kilkukrotnie niższy. W grupie wiekowej 15-64 lat w sezonie 2019/2020 zaszczepionych było jedynie 1,8% osób. Następnie odnotowano wzrost wyszczepialności: do 3,4% w sezonie 2020/2021 i do 6,6% w sezonie 2021/2022 oraz wyraźny spadek w kolejnym sezonie – do 2,4%. U dzieci (w grupach wiekowych 0-4 oraz 5-14 lat) poziom wyszczepialności utrzymywał się na względnie stałym poziomie i wahał się około 1-2% (OPZG 2023).

## 2.8.2 Sposób finansowania szczepień przeciw grypie w warunkach polskich

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w Polsce refundacją w ramach profilaktyki zachorowania na grypę objęte są produkty lecznicze VaxigripTetra, Influvac Tetra i Fluenz Tetra (szczegółowe informacje zawiera załącznik 11.3). Zgodnie z treścią ustawy z dnia 13 lipca 2023 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023 r. poz. 1733), rozszerzono grono osób, którym przysługuje bezpłatne zaopatrzenie w leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne na osoby, które nie ukończyły 18. roku życia oraz osoby, które ukończyły 65. rok życia – informacje o lekach refundowanych na opisanych zasadach zamieszczone są w wykazach D1 - Leki przysługujące

świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia oraz D2 - Leki przysługujące świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia. Refundacją objęte są szczepionki czterowalentne, przy czym dla osób dorosłych wyłącznie produkty lecznicze stanowiące szczepionki czterowalentne inaktywowane o standardowej dawce (QIV-SD) – VaxigripTetra i Influvac Tetra:

- dla osób w wieku do 18. roku życia: produkty lecznicze Fluenz Tetra, VaxigripTetra i Influvac Tetra bezpłatnie.
- dla osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych– produkt leczniczy Vaxigrip Tetra z częściową odpłatnością (ryczałt);
- dla osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych– produkt leczniczy Influvac Tetra z częściową odpłatnością (ryczałt);
- dla osób w wieku powyżej 65 r.ż. bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych oraz u kobiet w ciąży i okresie połogu: produkty lecznicze VaxigripTetra i Influvac Tetra bezpłatnie.

W tabeli poniżej podsumowano wskazania rejestracyjne i refundacyjne wspomnianych szczepionek.

Tabela 20. Szczepionki przeciw grypie refundowane w Polsce.

Produkt leczniczy	Wskazanie refundacyjne	Wskazanie rejestracyjne
VaxigripTetra	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce;</li> <li>• Profilaktyka grypy u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia,</b></li> <li>○ bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży</li> </ul> </li> </ul>

Produkt leczniczy	Wskazanie refundacyjne	Wskazanie rejestracyjne
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce</li> </ul>	
<b>Influvac Tetra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Influvac Tetra jest wskazany <b>dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy.</b></li> </ul>
<b>Fluenz Tetra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia;</li> <li>Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od ukończonego 60 miesiąca życia do ukończonego 18 roku życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat.</li> </ul>

Organizację szczepień ochronnych w Polsce reguluje ustawa z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (tekst jednolity Dz.U.2022 poz. 1657), która określa: zasady przeprowadzania szczepień, zasady ich finansowania, rodzaje szczepień oraz zakres szczepień obowiązkowych oraz ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938), umożliwiająca wykonywanie szczepienia p. grypie w aptece.

Obecnie ze środków publicznych w ramach budżetu państwa (NFZ i Ministerstwa Zdrowia) pełnym finansowaniem objęte są wyłącznie rekomendowane szczepienia obowiązkowe zdefiniowane w Programie Szczepień Ochronnych (PSO). Wytyczne zawarte w najnowszym PSO na rok 2023 (PSO 2023) oraz w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 września 2023 r. sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych (Dz.U. 2023 poz. 2077) klasyfikują szczepienie przeciwko grypie jako świadczenie zalecane ze wskazań klinicznych lub indywidualnych.

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

*opracowanych, wdrażanych, realizowanych i finansowanych przez ministra albo jednostkę samorządu terytorialnego.”*

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

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

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

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

- zakupienie przez pacjenta (z odpłatnością 50% w przypadku preparatów VaxigripTetra, Influvac Tetra i Fluenz Tetra przez osoby uprawnione do refundacji aptecznej lub bezpłatnie dla kobiet w ciąży lub osób w wieku >65 lat w przypadku preparatów VaxigripTetra, Influvac Tetra lub bezpłatnie dla osób w wieku < 18 w przypadku preparatów VaxigripTetra, Influvac Tetra i Fluenz Tetra oraz za pełną odpłatnością w przypadku innych preparatów oraz preparatów VaxigripTetra, Influvac Tetra i Fluenz Tetra w pozostałych grupach pacjentów) szczepionki w aptece na receptę i podanie w przychodni POZ/aptece,
- nabycie i podanie szczepionki w przychodni POZ, z rozliczeniem szczepienia jako pełnopłatnego świadczenia („kosztu zakupu szczepionki”) w ramach realizacji umowy o udzielanie świadczeń w rodzaju POZ; koszt świadczenia może obejmować – poza ceną szczepionki – również koszty materiałów higienicznych, koszty transportu i przechowania szczepionki,

- realizowanie programu bezpłatnych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka w jednostkach samorządu terytorialnego (samorządowe programy profilaktyki grypy),
- inne (np. wykupienie partii szczepionek przez zakłady pracy, opłacony abonament w centrum medycznym lub instytucje publiczne w ramach szczepienia określonych grup zawodowych) (Ernst & Young 2013).

Tabela 21. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce (opracowanie własne i Ernst & Young 2013, MZ 2008).

Typ świadczenia	Osoby ubezpieczone	Osoby nieubezpieczone
Badanie kwalifikacyjne	Narodowy Fundusz Zdrowia	Indywidualnie
Podanie szczepionki w POZ/aptece	Narodowy Fundusz Zdrowia	Indywidualnie
Zakup szczepionki	Preparaty VaxigripTetra, Influvac Tetra i Fluenz Tetra przez osoby uprawnione do refundacji: nabycie szczepionki z odpłatnością 50% lub wydanie jej bezpłatnie Inne preparaty lub preparaty V Vaxigrip-Tetra, Influvac Tetra i Fluenz Tetra w pozostałych grupach pacjentów: indywidualnie lub inne źródło finansowania (samorządy terytorialne, ubezpieczenia prywatne, pracodawcy)	Indywidualnie lub inne źródło finansowania (samorządy terytorialne, ubezpieczenia prywatne, pracodawcy)

### 2.8.3 Wytyczne praktyki klinicznej

Zgodnie z tematem niniejszego raportu w poniższych podrozdziałach dotyczących wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono głównie zalecenia dotyczące profilaktyki grypy u osób dorosłych, ze szczególnym uwzględnieniem osób powyżej 60 r.ż. W trakcie wyszukiwania korzystano z zasobów bazy danych PubMed oraz sieci Google. Ponadto, celem przedstawienia najbardziej aktualnych rekomendacji wyszukiwania ograniczono do dokumentów opublikowanych od 2018 r. przez wiodące towarzystwa naukowe i organizacje zrzeszające klinicystów/naukowców z terenu Europy, Ameryki Północnej lub Australii.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzone w dn. 16 października 2023 r. zidentyfikowano poniższe dokumenty uwzględniające ogólne wytyczne dotyczące profilaktycznego szczepienia przeciwko grypie wśród dorosłych opracowane przez:

- Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy 2020;
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2019;
- *Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2024/2025* (Wielka Brytania);

- *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2023/24 (Stany Zjednoczone);*
- *Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2023/24 (Stany Zjednoczone);*
- *National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2023 (Kanada);*
- *Standing Committee on Vaccination (STIKO) przy Instytucie Roberta Kocha 2020, 2023 (Niemcy);*
- *Norwegian Institute of Public Health (NIPH) 2022/2023 (Norwegia);*
- *Schweizerische Eidgenossenschaft/ Federal Department of Home Affairs (FDHA) / Federal Office of Public Health (FOPH) 2023 (Szwajcaria);*
- *Zalecenia 5 hiszpańskich towarzystw naukowych: Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), Spanish Association of Vaccinology (AEV), Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) oraz Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS) 2023 (Hiszpania);*
- *Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)/ National Health and Medical Research Council (NHMRC) 2023 (Australia);*
- *Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) 2022 (Australia);*
- *Zalecenia 20 francuskich towarzystw naukowych: Société de Pathologie Infectieuse de Langue française (SPILF), Société Française de Microbiologie, groupe grippe (SFM), Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG), Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), Société Française de Cardiologie (SFC), Société Francophone du Diabète (SFD), Collège de la Médecine Générale (CMG), Société Française de Pédiatrie (SFP), Société Francophone des Sciences Pharmaceutiques Officinales (SFSP), Société Française de neurologie (SFN), Société Française de Santé Publique (SFSP), Société Francophone de Néphrologie, Dialyse, Transplantation (SFNDT), Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Fédération Française des Associations de Médecins Coordonateurs en EHPAD (FFAMCO), Association nationale des médecins coordonnateurs et du secteur médico-social (MCOOR), Académie des Sciences Infirmières (ASI), Collège Infirmier Français (CIF), Collège National des Sages-femmes de France (CNSF) 2022 (Francja);*
- *World Health Organization (WHO) 2022 (świat);*
- *Zalecenia 8 hiszpańskich towarzystw naukowych: Asociación Española de Vacunología (AEV), Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española*

*de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Cardiología (SEC), Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG) 2021 (Hiszpania);*

- *GIMBE Fondazione (GIMBE) 2021 (Włochy).*

Ponadto zidentyfikowano dokumenty dotyczące profilaktycznego szczepienia przeciwko grypie wśród osób dorosłych z chorobami współistniejącymi i/lub innymi czynnikami ryzyka zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań związanych z zachorowaniem na gripę:

- zalecenia odnoszące się do pacjentów z astmą opracowane przez *Global Initiative for Asthma (GINA)* w 2023 r. (świat);
- zalecenia odnoszące się do osób w wieku >65 lat opracowane przez *Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG)* w 2022 r. (Francja);
- zalecenia ekspertów hiszpańskich odnoszące się do szczepień u osób z ogólnoustrojowymi autozapalnymi chorobami reumatologicznymi opracowane w 2022 r. (Hiszpania);
- zalecenia odnoszące się do pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym opracowane przez *European Myeloma Network* w 2021 r. (Europa);
- zalecenia odnoszące się do szczepienia z zastosowaniem szczepionek inaktywowanych u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit opracowane przez *Canadian Association of Gastroenterology (CAG)* w 2021 r. (Kanada);
- zalecenia ekspertów brytyjskich odnoszące się do szczepienia pacjentów z oparzeniami opracowane w oparciu o przegląd systematyczny dowodów naukowych w 2021 r. (Wielka Brytania);
- zalecenia ekspertów włoskich odnoszące się do szczepienia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym opracowane w 2021 r. (Włochy);
- zalecenia odnoszące się do pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi opracowane przez *Società Italiana di Reumatologia (SIR)* i *Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)* w 2020 r. (Włochy);
- wytyczne dla dermatologów zajmujących się opieką nad pacjentami poddawany immunosupresji opracowane przez *Standing Committee on Vaccination (STIKO)* przy Instytucie Roberta Kocha w 2020 r. (Niemcy);
- praktyczne wytyczne dla lekarzy zajmujących się opieką nad pacjentami dializowanymi i poddawanymi przeszczepieniu nerki opracowane przez *National Kidney Foundation* w 2020 r.;

- zalecenia opracowane przez Grupę Roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych w 2019 r. (Europa);
- zalecenia odnoszące się do pacjentów ze stwardnieniem rozsianym opracowane przez *American Academy of Neurology* (AAN) w 2019 r. (Ameryka Północna);
- zalecenia odnoszące się do pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatologicznymi opracowane przez *European League Against Rheumatism* (EULAR) w 2019 r. (Europa);
- zalecenia odnoszące się do pacjentów stosujących leczenie celowane i biologiczne (leczonych anty-TNF) opracowane przez *ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts* (ESGICH) 2018 r. (Europa).

Dodatkowo opisano przeglądy systematyczne opracowane przez wiodące towarzystwa naukowe i organizacje zrzeszające klinicystów/naukowców z terenu Europy, Ameryki Północnej lub Australii dotyczące skuteczności/bezpieczeństwa/efektywności szczepionek wysokodawkowych:

- *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) 2020 (Europa);
- *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) 2018 (Kanada).

Analiza odnalezionych dokumentów wskazuje, że **szczepienia przeciwko grypie zalecane jest wszystkim osobom powyżej 6 miesiąca życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia, wskazując, że szczepienie jest najważniejszym czynnikiem chroniącym przed grypą i jej powikłaniami** (*KLR 2019, PTMR/PTW/OPZW 2020, ACIP 2023, NACI 2023, CDC 2023*).

Pozostałe wytyczne wskazują, że należy skupić się głównie na osobach, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych: dzieciach w wieku od 6 miesięcy (*STIKO 2023, FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b, CDC 2023, GIMBE 2021*) do 5 lat (*NIPH 2023*) lub w wieku 2-17 lat (*JCVI 2023*); osobach dorosłych w wieku od 18 do mniej niż 65 lat (*JCVI 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b*); kobietach w ciąży (*STIKO 2023, NIPH 2023, FDHA-FOPH 2023, CDC 2023, GIMBE 2021*); osobach zawodowo narażonych na kontakt z chorymi na grypę lub stanowiących źródło zakażenia dla osób wrażliwych np. osób w podeszłym wieku lub dzieci (*STIKO 2023, NIPH 2023, FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b, GIMBE 2021*) lub mających kontakt z drobiem/dzikim ptactwem (*STIKO 2023, NIPH 2023, FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b, GIMBE 2021*) lub trzodą chlewną (*NIPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b, GIMBE 2021*).



W części dokumentów wskazuje się, że osoby starsze powinny być szczepione bez względu na obecność dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych. Zalecenia takie dotyczą osób w wieku  $\geq 60$  lat (STIKO 2023) lub w wieku  $\geq 65$  lat (JCVI 2023, NIPH 2023, FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b, GIMBE 2021) lub w wieku  $\geq 50$  lat (CDC 2023) czy mieszkańców domów spokojnej starości lub domów opieki (STIKO 2023, NIPH 2023, CDC 2023, GIMBE 2021), dla których przyjmuje się, że wiek jest wystraszającym czynnikiem ryzyka. Wytyczne brytyjskie (JCVI 2023) w wskazują ponadto, iż populacja ogólna w wieku 50-65 lat bezspornie odniosłaby korzyści zdrowotne, jednakże szczepienie tej grupy mogłoby okazać się kosztowo nieefektywne, dlatego tej grupie wiekowej nadano niższy priorytet.

Większość odnalezionych dokumentów wskazuje, że **należy stosować szczepionki czterowalentne** (PTMR/PTW/OPZW 2020, KLR 2019, JCVI 2023, ACIP 2023, NACI 2023, STIKO 2023, NIPH 2023, FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b). Szczepionki należy stosować zgodnie z zakresem ich dopuszczenia do obrotu na danym terenie. **W przypadku szczepienia osób w wieku  $\geq 65$  lat wytyczne wskazują, że mogą to być szczepionki: QIV-HD, do których należy produkt leczniczy Efluelda** (JCVI 2023, ACIP 2023, NACI 2023, STIKO 2023, CDC 2023, GIMBE 2021, STIKO 2020 – już dla osób w wieku  $\geq 60$  lat, FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b), QIV-SD (NACI 2023, FDHA-FOPH 2023), aQIV (JCVI 2023, ACIP 2023, NACI 2023, NIPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b), rQIV (JCVI 2023, ACIP 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b). Dla osób w wieku od  $\geq 18$  do  $< 65$  lat wskazuje się na możliwość zastosowania QIVc (JCVI 2023, NACI 2023, NIPH 2023), rQIV (JCVI 2023, NACI 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b), QIV-SD (NACI 2023, FDHA-FOPH 2023), QIVe (JCVI 2023, NIPH 2023) lub QLAIV (NACI 2023 – u osób z przedziału wiekowego 18-59 lat).

W wytycznych wskazano, że **wysokie dawki szczepionek inaktywowanych, rekombinowanych** (i adiuwantowych) **szczepionek wykazały wyższą skuteczność szczepionki lub skuteczność przeciwko chorobie objawowej**, z nieznacznie zwiększoną reaktogennością niż standardowe szczepionki inaktywowane u osób starszych (WHO 2022, ATAGI 2022, ATAGI 2022a, SP 2021, GIMBE 2021). Dostępne dowody dotyczące porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa są lepszej jakości dla szczepionek wysokodawkowych niż dla innych trzech wzmocnionych szczepionek przeciw grypie (z adiuwantem MF59, hodowanych w komórkach, rekombinowanych) (STIKO 2020). **Korzystanie z tych produktów dla osób starszych może zatem zapewnić dodatkową ochronę tej szczególnie wrażliwej grupie** (WHO 2022).

Należy podkreślić, że zalecenia dotyczące szczepień przeciwko grypie sformułowano również w wytycznych dotyczących specyficznych grup pacjentów, wrażliwych na wystąpienie powikłań pogrypowych z uwagi na wiek (*SFGG 2022* – >65 lat z zalecaną szczepionką QIV-HD), astmę (*GINA 2023*), ogólnoustrojowe autozapalne choroby reumatologiczne (*Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa 2022, SIR/SIMTI 2020, EULAR 2019*), choroby zapalne jelit (*CAG 2021*), szpiczaka plazmocytozy (*EMN 2021*), stwardnienie rozsiane (*Riva 2021, AAN 2019*), oparzenia (*Nweze 2022*), leczenie immunosupresyjne lub biologiczne (*STIKO 2020a, ESGICH 2018*), dializy/przeszczepienie nerki (*NKF 2020* – >65 lat z zalecaną szczepionką QIV-HD), przewlekłe zespoły wieńcowe (*ESC 2019*).

Do wnioskowanej technologii medycznej Efluelda odniesiono się bezpośrednio w wytycznych polskich (*PTMR/PTW/OPZW 2020, KLR 2019*) oraz zagranicznych (*SFGG 2022, FDHA-FOPH 2023, FR 2022, NACI 2023* – pod nazwą handlową Fluzone High-Dose Quadrivalent).

Zestawienie odnalezionych wytycznych w formie tabelarycznej zaprezentowano poniżej

Tabela 22. Tabela 23. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

	Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy (2020; Polska) [PTMR/PTW/OPZW 2020]	<p><b>Rekomendowane interwencje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Coroczne szczepienie przeciw grypie powinno być zalecane <b>każdemu powyżej 6. miesiąca życia, kto nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia.</b></li> <li>Szczególnie aktywnie należy zachęcać do wykonania szczepienia pacjentów z grup ryzyka oraz osoby, które mogą przynieść wirusa grypy na pacjentów należących do grup ryzyka.</li> <li>Personel medyczny powinien szczepić się corocznie przeciw grypie celem ochrony siebie, swoich rodzin oraz pacjentów</li> <li>Należy oferować pacjentom szczepionki przeciw grypie sezonowej jak najszybciej jesienią, ponieważ początek sezonu grypowego jest trudny do przewidzenia. Szczepionka może być podawana do końca sezonu.</li> <li>W przypadku pacjentów, którzy nie mogą być zaszczepieni, lub występuje ryzyko braku odpowiedzi na szczepienie, a są w grupie ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań grypy należy stosować strategię kokonową (szczepienie osób z bliskiego otoczenia)</li> </ul>	<p>Szczepionki przeciw grypie dostępne obecnie na rynku polskim należą do szczepionek inaktywowanych typu subunit (podjednostkowe) lub split (z rozszczepionym wirionem). Według dostępnych danych – nie ma różnic w ich immunogenności. Inaktywowane szczepionki przeciw grypie zarejestrowane w Polsce to Vaxigrip, VaxigripTetra, Influvac oraz Influvac Tetra. <b>W obecnym sezonie dostępne są tylko szczepionki 4-walentne (Tetra).</b> Od sezonu 2019/2020 dostępna jest również żywa, atenuowana szczepionka przeciwko grypie (LAIV: Fluenz Tetra), zarejestrowana do stosowania u dzieci po ukończeniu 2. r.ż., do 18. r.ż.</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów</p>
Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019; Polska) [KLR 2019]	<p>Najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciwgrypowej, która zawiera antygen różnych szczepów wirusa grypy. Ponieważ wirus grypy podlega szybkim zmianom antygenowym, konieczne jest coroczne powtarzanie szczepień aktualizowanymi szczepionkami.</p> <p><b>Rekomendacje dotyczące profilaktyki grypy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w praktyce lekarza rodzinnego należy corocznie zalecać szczepienia przeciwko grypie <b>wszystkim osobom po ukończeniu 6 miesiąca życia</b> [I, A];</li> <li>szczepienia przeciwko grypie zaleca się stosować ze wskazań medycznych i epidemiologicznych [I, A];</li> </ul> <p>Do osób, które powinny być szczepione ze względów medycznych, należą pacjenci z chorobami przewlekłymi oraz <b>osoby, które ze względu na wiek bądź przeszłość zdrowotną narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych, bądź ciężkiego</b></p>	<p>Dostępne w Polsce w sezonie 2018/2019 szczepionki czterowalentne zawierały dwa szczepy wirusa A oraz dwa szczepy wirusa B. Stosowana wcześniej szczepionka trójwalentna zawierała dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B. <b>Z uwagi na szersze spektrum antygenowe skuteczność szczepionek czterowalentnych może być od 10 do 20% większa w porównaniu ze szczepionkami trójwalentnymi.</b></p> <p><b>Rekomendacje dotyczące wyboru preparatu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zalecane jest stosowanie <b>szczepionek czterowalentnych</b> [I, A].</li> </ul> <p>Zgodnie z treścią wytycznych do szczepionek przeciwko grypie dostępnych w Polsce należą: Influvac Tetra (czterowalentna podjednostka, tzw. subunit), VaxigripTetra</p>	<p><u>Klasa rekomendacji:</u> I: istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, skuteczna i przydatna. <u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u> A: Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz. <u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
<p><b>przebiegu grypy.</b> Ponadto szczepienia przeciwko grypie powinny być (czterowalentna z rozszczepionym wironem, tzw. split) zalecane nie tylko pacjentom, u których istnieją wskazania medyczne do ich przeprowadzenia, ale również osobom, które z uwagi np. na charakter wykonywanej pracy mogą przyczyniać się do transmisji wirusa grypy (względy epidemiologiczne). Szczepionka przeciwko grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy. Jednak u osób należących do grup zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, a więc u tych, u których istnieją medyczne wskazania do uodpornienia przeciwko grypie, szczepionkę należy podawać w okresie od września do listopada. W sytuacjach szczególnych podanie szczepionki w późniejszym okresie (styczeń-kwiecień), nawet po stwierdzeniu wzrostu zachorowań na grypę w populacji, także jest zalecane.</p>	<p>oraz Fluenz Tetra (czterowalentna, żywa atenuowana).</p>	
<p><b>Zalecenia JCVI dotyczące szczepionek przeciw grypie w sezonie grypowym 2024/2025 w Wielkiej Brytanii</b></p> <p>Szczepieniem należy objąć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby dorosłe w wieku 65 lat i starsze;</li> <li><b>osoby dorosłe w wieku od 18 do mniej niż 65 lat z grupy ryzyka;</b></li> <li>dzieci w wieku poniżej 2 lat z grup ryzyka;</li> </ul> <p>Ponadto, zalecane są szczepienia pacjentów w wieku 50-65 lat, natomiast pomimo, iż korzyści zdrowotne są oczywiste, nie ma pewności, czy szczepienie pacjentów w tej grupie wiekowej będzie efektywne kosztowo.</p>	<p><b>Zalecenia JCVI dotyczące szczepionek przeciw grypie w sezonie grypowym 2024/2025 w Wielkiej Brytanii</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku szczepienia osób w wieku 65 lat i starszych zaleca się stosowanie następujących szczepionek: <ul style="list-style-type: none"> <li>czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie z adiuwantem (aQIV);</li> <li><b>wysokodawkowych czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (QIV-HD);</b></li> <li>czterowalentnych rekombinowanych szczepionek przeciw grypie (rQIV);</li> <li>czterowalentnych szczepionek przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc), które można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Dostępne dowody wskazują na dodatkową korzyść ze stosowania QIV-HD lub aQIV u osób w wieku 65 lat i starszych w porównaniu ze standardową dawką inaktywowanych trójwalentnych i czterowalentnych szczepionek pochodzących z hodowli jaj (TIVe / QIVe).</u> Jeśli aQIV, QIV-</p>	<p>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów: nie podano Konflikt interesów: nie podano</p>

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
	<p>HD lub rQIV nie są dostępne, czterowalentna szczepionka przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc) jest uważana za akceptowalną alternatywę i jest odpowiednia do stosowania w tej grupie wiekowej. W tej grupie wiekowej preferuje się szczepionkę QIVc zamiast standardowych szczepionek przeciwko grypie z hodowli jaj (TIVe / QIVe). JCVI nie zaleca stosowania standardowych szczepionek przeciw grypie z hodowli jaj u osób starszych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>W przypadku szczepienia osób dorosłych w wieku od 18 do mniej niż 65 lat z grupy ryzyka JCVI zaleca stosowanie poniższych szczepionek przeciw grypie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– czterowalentnych szczepionek przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc);</li> <li>– czterowalentnych rekombinowanych szczepionek przeciw grypie (rQIV);</li> <li>– czterowalentną szczepionkę przeciw grypie z hodowli jaj (QIVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne, z zastrzeżeniem poniższych uwag.</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b><u>Zalecenia ACIP dotyczące szczepionek przeciw grypie w sezonie grypowym 2023/2024</u></b></p> <p><i>Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (2023/2024; Stany Zjednoczone) [ACIP 2023]</i></p> <p><b>Wszystkie osoby w wieku <math>\geq 6</math> miesięcy</b>, które nie mają przeciwwskazań, powinny być szczepione corocznie. Szczepienie przeciwko grypie jest szczególnie ważne wśród osób, u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i powikłań pogrypowych. W sytuacji, gdy dostępność szczepionek jest ograniczona, szczepienia powinny koncentrować się na szczepieniach osób z grupy podwyższonego ryzyka powikłań medycznych związanych z ciężką postacią grypy, u których nie występują przeciwwskazania.</p>	<p><b><u>Zalecenia ACIP dotyczące szczepionek przeciw grypie w sezonie grypowym 2023/2024</u></b></p> <p>Szczepionki QIV lub RQIV (w zależności od wieku osób) są odpowiednie dla osób ze wszystkich grup ryzyka. QLAIV nie jest zalecany dla niektórych populacji, w tym niektórych z wymienionych grup. Odnotowano przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania QLAIV.</p> <p><b>Starsi dorośli:</b> ACIP zaleca, aby dorośli w wieku <math>\geq 65</math> lat otrzymywali jedną z następujących szczepionek przeciw grypie z wyższą dawką lub z adiuwantem:</p>	<p><b>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</b> nie podano</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> Wszyscy autorzy wypełnili i przesłali formularz Międzynarodowego Komitetu Redaktorów Czasopism Medycznych w celu ujawnienia potencjalnych konfliktów interesów.</p>

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (QIV-HD),</b></li> <li>- czterowalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (QIVr) lub</li> <li>- czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z adiuwantem (aQIV).</li> </ul> <p>Jeśli żadna z tych trzech szczepionek nie jest dostępna należy podać inną odpowiednią dla wieku szczepionkę przeciw grypie. Warto zauważyć, że na sezon 2020-2021 wprowadzono czterowalentne szczepionki wysokodawkowe (QIV-HD) i szczepionki z adiuwantem (aQIV). Trójwalentne szczepionki nie są już dostępne. Dane podsumowujące porównania nowszych preparatów czterowalentnych w stosunku do QIV-SD bez adiuwantu z potwierdzonymi laboratoryjnie wynikami grypy są ograniczone. <u>W oparciu o wyniki przeprowadzonego w Danii badania pragmatycznego w sezonie grypowym 2021–2022 wśród osób w wieku od 65 do 79 lat powiązano szczepionki QIV-HD z niższym ryzykiem hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc (VE = 64,4 [95% CI: 24,4; 84,6]).</u></p>	
<p>Rutynowe szczepienie p. grypie jest zalecane u wszystkich osób ≥6 miesiąca życia bez przeciwwskazań do szczepienia. Zastosowani szczepienia jest szczególnie istotne w populacjach zwiększonego ryzyka zachorowania/powikłań pogrypowych:</p> <p><i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2023/2024; Stany Zjednoczone) [CDC 2023]</i><sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci w wieku od 6 do 59 miesięcy;</li> <li>• osób w wieku ≥50 lat;</li> <li>• dorosłych i dzieci z przewlekłą chorobą płuc (w tym astmą), sercowo-naczyniową (z wyłączeniem izolowanego nadciśnienia tętniczego), nerkową, wątrobową, neurologiczną, hematologiczną lub zaburzeniami metabolicznymi (w tym cukrzycą);</li> <li>• osób z obniżoną odpornością z jakiegokolwiek przyczyny (w tym między innymi spowodowaną immunosupresją przez leki lub zakażenie wirusem HIV);</li> <li>• osób, które są lub będą w ciąży podczas sezonu grypowego;</li> </ul>	<p>W niektórych badaniach wykazano względną korzyść dla szczepionek inaktywowanych HD, rekombinowanych i adiuwantowych w porównaniu z szczepionkami inaktywowanymi SD, przy czym większość dostępnych dowodów dotyczy szczepionek TIV-HD.</p> <p>Dla osób w wieku ≥65 lat rekomenduje się podanie jednej z następujących szczepionek przeciw grypie z wyższą dawką lub z adiuwantem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (QIV-HD),</b></li> <li>- czterowalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (QIVr) lub</li> </ul> <p>czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z adiuwantem (aQIV).</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy wypełnili i przesłali formularz Międzynarodowego Komitetu Redaktorów Czasopism Medycznych w celu ujawnienia potencjalnych konfliktów interesów.</p>

	Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
<i>National Advisory Committee on Immunization (NACI) (2023/2024; Kanada) [NACI 2023]</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 18 lat), które otrzymują preparaty zawierające aspirynę lub salicylan i które mogą być narażone na ich wystąpienie zespołu Reye'a po zakażeniu wirusem grypy;</li> <li>mieszkańców domów opieki i innych placówek opieki długoterminowej;</li> <li>Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski;</li> </ul> <p>osób skrajnie otyłych (wskaźnik masy ciała <math>\geq 40</math> dla dorosłych).</p> <p>Po dokonaniu przeglądu dostępnych dowodów dotyczących powtarzanych szczepień przeciw grypie sezonowej, NACI ustaliło, że nie odnotowano znaczącej różnicy w skuteczności lub efektywności szczepień między szczepieniami w dwóch kolejnych sezonach w porównaniu ze szczepieniami tyko w ostatnim sezonie w czasie badania. Wiele źródeł wskazuje, że powtarzane szczepienie przeciwko grypie, w tym w ostatnich sezonach, jest bardziej skuteczne niż brak szczepienia w ostatnim sezonie. NACI mocno rekomenduje, aby sezonowa szczepionka na grypę była proponowana corocznie wszystkim pacjentom w wieku 6 miesięcy i starszym, u których nie występują przeciwwskazania do szczepionki, niezależnie od tego, czy stosowali oni szczepionkę na grypę w poprzednich sezonach.</p> <p>Ponieważ ryzyko jest wyższe w niektórych miejscach i dla niektórych osób, szczepienie przeciwko grypie jest szczególnie ważne dla następujących grup pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osób z wyższym ryzykiem ciężkiej choroby, hospitalizacji i powikłań związanych z grypą;</li> <li>osób, które mogą przenosić grypę na osoby z grupy podwyższonego ryzyka;</li> <li>osób świadczących podstawowe usługi społeczne;</li> <li>osób mających bezpośredni kontakt z drobiem, które mogły zarazić się ptasią grypą.</li> </ul> <p>NACI zobowiązuje się do monitorowania zmieniających się dowodów i w razie potrzeby zaktualizuje wytyczne.</p>	<p>W chwili tworzenia wytycznych na terenie Kanady dopuszczone do obrotu były szczepionki przeciw grypie: <b>QIV-HD</b> (Fluzone High-Dose Quadrivalent), QIV-SD (Afluria® Tetra, Flulaval® Tetra, Fluzone Quadrivalent, Influvac Tetra), QIVc (Flucelvax Quad), rQIV (Supemtek), aTIV (Fluad Pediatric, Fluad), QLAIV (FluMist Quadrivalent).</p> <p>Zgodnie z zakresem rejestracji zaleca się zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u osób w wieku 18-59 lat: QIV-SD, QIVc, rQIV lub QLAIV</li> <li>u osób w wieku 60-64 lat: QIV-SD, QIVc lub rQIV</li> <li>u osób w wieku <math>\geq 65</math> lat: <b>QIV-HD</b>, QIV-SD, QIVc, rQIV lub aTIV</li> </ul>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów</u>: nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: nie podano</p>
<i>Standing Committee on Vaccination (STIKO)</i>	<p>Szczepienia przeciwko grypie rekomendowane są wśród:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>osób wieku <math>\geq 60</math> lat [S];</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>w grupie osób w wieku <math>\geq 60</math> lat: inaktywowaną czterowalentną szczepionką wysokodawkową zawierającą aktualną kombinację antygenów</b></li> </ul>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów</u>: nie podano</p>

Efluelda

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

	Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
przy Instytucie Roberta Kocha (2023; Niemcy) [STIKO 2023]	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkich kobiet w ciąży od drugiego trymestru lub od pierwszego trymestru w przypadku zwiększonego zagrożenia zdrowotnego wynikającego z choroby podstawowej [1];</li> <li><b>osób od 6 miesiąca życia ze zwiększonym ryzykiem zdrowotnym wynikającym z choroby podstawowej</b> np.: przewlekłej choroby dróg oddechowych, w tym astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), przewlekłymi chorobami układu krążenia, wątroby i nerek, cukrzycą i innymi chorobami metabolicznymi, przewlekłymi chorobami neurologicznymi np.. stwardnieniem rozsianym z nawrotami wywołanymi infekcjami, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności lub immunosupresją, zakażeniem wirusem HIV [1];</li> <li>mieszkańców domów spokojnej starości lub domów opieki [1];</li> <li>osób, które mogą stanowić potencjalne źródło infekcji dla pacjentów z grupy ryzyka, mieszkając w tym samym gospodarstwie domowym lub sprawując opiekę. Za osoby zagrożone uważa się osoby z chorobami podstawowymi wymienionymi powyżej, u których istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszonej odpowiedzi na szczepionki przeciw grypie [1];</li> <li>jeśli wystąpienie ciężkiej epidemii zostanie uznane za prawdopodobne na podstawie doświadczeń z innych krajów lub spodziewane jest w następstwie wyraźnego dryfu antygenowego lub przesunięcia antygenowego, a szczepionka zawiera nowy wariant [1];</li> <li>osób o zwiększonym ryzyku, np. np. personelu medycznego, osób przebywających w placówkach zajmujących się szeroko pojętą działalnością publiczną oraz osób, które mogą stanowić potencjalne źródło zakażenia, opiekując się osobami szczególnie zagrożonymi [0];</li> <li>osób o zwiększonym ryzyku z powodu bezpośredniego kontaktu z drobiem i dzikim ptactwem[0];</li> <li><b>szczepienie jest generalnie wskazane dla podróżnych w wieku &gt; 60 lat</b> oraz grupy wymienione w punkcie I</li> </ul>	zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO); <ul style="list-style-type: none"> <li><b>wśród kobiet w ciąży: szczepienie inaktywowaną czterowalentną szczepionką zawierającą aktualną kombinację antygenów zalecaną przez WHO;</b></li> <li>wśród osób dorosłych ze zwiększonym ryzykiem zdrowotnym wynikającym z choroby podstawowej, mieszkańców domów spokojnej starości lub domów opieki oraz osób, które mogą stanowić potencjalne źródło infekcji dla pacjentów z grupy ryzyka, osób o zwiększonym ryzyku, np. np. personelu medycznego, osób przebywających w placówkach zajmujących się szeroko pojętą działalnością publiczną oraz osób, które mogą stanowić potencjalne źródło zakażenia, opiekując się osobami szczególnie zagrożonymi oraz osób o zwiększonym ryzyku z powodu bezpośredniego kontaktu z drobiem i dzikim ptactwem, dla podróżnych w wieku &gt; 60 lat oraz grupy wymienione w punkcie I (szczepienie wskazane), których status szczepień przeciwko grypie jest nieaktualny: <b>szczepienie inaktywowaną czterowalentną szczepionką, a jeśli są to osoby w wieku ≥60 lat: inaktywowaną czterowalentną szczepionką wysokodawkową;</b></li> </ul>	<b>Konflikt interesów:</b> nie podano Zalecane szczepienia różnią się zarówno pod względem znaczenia epidemiologicznego, jak i pokrycia ich kosztów. Są one podzielone na następujące kategorie: <ul style="list-style-type: none"> <li>S - Standardowe szczepienia do stosowania uniwersalnego;</li> <li>B - Szczepienia przypominające</li> <li>I- Szczepienia wskazane dla grup ryzyka o indywidualnym (niezawodowym) zwiększonym ryzyku narażenia, zachorowania lub powikłań, a także dla ochrony osób trzecich</li> <li>O- Szczepienia ze względu na zwiększone ryzyko zawodowe, np. po ocenie ryzyka zgodnie z ustawą o bezpieczeństwie i higienie pracy i/lub w celu ochrony osób trzecich w kontekście działalności zawodowej</li> <li>T- Szczepienia podrózne</li> </ul>



Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
<p>(szczepienie wskazane), których status szczepień przeciwko grypie jest nieaktualny [T/I]</p> <p><i>Standing Committee on Vaccination (STIKO) przy Instytucie Roberta Kocha (2020; Niemcy) [STIKO 2020]</i></p>	<p>STIKO zaleca <b>wszystkim osobom w wieku powyżej ≥60 lat coroczne szczepienie jesienią przeciwko grypie sezonowej za pomocą QIV-HD</b> z aktualną kombinacją antygenów zalecaną przez WHO.</p> <p>Dopóki szczepionki wysokodawkowe nie zostaną zatwierdzone dla grupy wiekowej 60-64 lata, pozostałe szczepionki QIV są nadal zalecane do szczepienia przeciwko grypie osób w tym wieku.</p> <p>W takim samym zakresie obowiązuje zalecenie stosowania wysokodawkowej szczepionki przeciw grypie należy wziąć pod uwagę przy zalecaniu szczepień podróznym.</p> <p>Dostępne dowody dotyczące porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa są lepszej jakości dla szczepionek wysokodawkowych niż dla innych trzech wzmocnionych szczepionek przeciw grypie (z adiuwantem MF59, hodowanych w komórkach, rekombinowanych).</p> <p>Szczepionka wysokodawkowa w porównaniu ze szczepionką konwencjonalną wykazała niewielką, ale znaczącą przewagę nad punktami końcowymi potwierdzonymi laboratoryjnie i niepotwierdzonymi laboratoryjnie. W przypadku innych szczepionek (MF-59, opartych na hodowlach komórkowych) nie można tego stwierdzić z taką pewnością, ponieważ brakuje danych z RCT porównujących ze szczepionkami konwencjonalnymi i żadnych badań z randomizacją, które wykazują bardzo heterogeniczne wyniki.</p>	
<p>Szczepionka przeciw grypie jest szczególnie zalecana dla:</p> <p><i>Norwegian Institute of Public Health (NIPH) (2022/2023; Norwegia) [NIPH 2023]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mieszkańców domów opieki i domów opieki;</li> <li>• wszystkich osób od 65 roku życia;</li> <li>• kobiet w ciąży w II i III trymestrze oraz kobiety w ciąży w I trymestrze z innymi dodatkowymi czynnikami ryzyka</li> <li>• wcześniaki, zwłaszcza dzieci urodzone przed 32 tygodniem ciąży, od 6 miesięcy (wiek chronologiczny) do 5 lat</li> </ul>	<p>W sezonie grypowym 2022/2023 dostępne są <b>szczepionki czterowalentne</b>: inaktywowane (dla osób powyżej 6 miesięcy życia), adiuwantowe inaktywowane (dla osób ≥65 lat), żywe atenuowane (dla dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat)</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów</u>: nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: nie podano</p>

	Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci i dorosłych z: przewlekłą chorobą płuc (w tym astmą), chorobami sercowo-naczyniowymi (inne niż dobrze uregulowane wysokie ciśnienie krwi), cukrzycą typu 1 lub typu 2, niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek, przewlekłą chorobą neurologiczną lub urazem, upośledzona funkcją immunologiczną spowodowaną chorobą lub leczeniem (np. przeszczep narządu, rak, HIV, reumatoidalne zapalenie stawów i inne choroby), chorobliwą otyłością (BMI powyżej 40); innymi poważnymi lub przewlekłymi chorobami, w przypadku których grypa stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia, po indywidualnej ocenie przez lekarza (np. osoby z wrodzonymi wadami chromosomowymi, zespołami genetycznymi i złożonymi aberracjami chromosomowymi niesklasyfikowanymi gdzie indziej).</li> </ul> <p>Ponadto szczepionka przeciw grypie jest zalecana dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>personelu medycznego i innych pracowników służby zdrowia i opieki, którzy mają bliski kontakt z pacjentami podczas leczenia lub opieki</li> <li>osób, które mieszkają z (lub są równoważnie blisko) osobami z obniżoną odpornością</li> <li>hodowców trzody chlewnej i innych osób mających regularny kontakt z żywymi świniami</li> <li>pracowników sanitarnych i innego personelu, który w ramach swojej pracy ma do czynienia z ptakami udomowionymi z podejrzeniem lub potwierdzoną ptasią grypą.</li> </ul>		
<p><i>Schweizerische Eidgenossenschaft/ Federal Department of Home Affairs (FDHA) / Federal Office of Public Health (FOPH) (2023; Szwajcaria) [FDHA-FOPH 2023]</i></p>	<p>Szczepienia przeciwko grypie rekomendowane są wśród:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A: osób z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań związanych z grypą: <ul style="list-style-type: none"> <li>osób wieku &gt;65 lat;</li> <li>kobiet w ciąży i okresie połogu do 4 tyg. po urodzeniu dziecka;</li> <li>wcześniejakom (urodzonym przed 33 tyg. ciąży lub o wadze urodzeniowej &lt;1500 g) od wieku 6 miesięcy przez okres dwóch pierwszych zim po urodzeniu;</li> </ul> </li> </ul>	<p><i>Federal Commission for Vaccination (FCV) i Federal Office of Public Health (FOPH) zalecają szczepienie przeciw grypie wszystkimi standardowymi dawkami (SD) i <b>wysoko dawkowymi (HD) szczepionkami przeciw grypie</b> z dostępnym zezwoleniem na dopuszczenie do obrotu i pokryciem kosztów w ramach obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego dla rozpatrywanych grup wiekowych i wskazań. W sezonie 2023/2024 dostępne są dwie różne szczepionki SD (Vaxigrip Tetra, Fluarix Tetra) i jedna HD (Efluelda) do szczepienia przeciwko grypie sezonowej.</i></p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano <u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
<ul style="list-style-type: none"> <li>- osób (od 6 miesiąca życia) z jedną z następujących chorób przewlekłych: choroba serca; choroba płuc (np. astma oskrzelowa); zaburzenia metaboliczne wpływające na serce, płuca lub nerki (np. cukrzyca lub chorobliwa otyłość, BMI <math>\geq 40</math>); choroba neurologiczna (np. choroba Parkinsona, choroba naczyń mózgowych) lub choroba mięśniowo-szkieletowa wpływająca na serce, płuca lub nerki; hepatopatia; niewydolność nerek; asplenia lub dysfunkcja śledziony (w tym hemoglobinopatie); niedobór odporności (np. zakażenie wirusem HIV, rak, terapia immunosupresyjna);</li> <li>• B: osób, które mają stały kontakt w rodzinie, w domach spokojnej starości, domach opieki i zakładach dla osób z chorobami przewlekłymi lub w ramach swojej działalności prywatnej lub zawodowej z: <ul style="list-style-type: none"> <li>- osobami w kategorii A;</li> <li>- niemowlętami do 6 miesiąca życia (które mają zwiększone ryzyko powikłań grypowych i nie mogą być szczepione ze względu na młody wiek).</li> </ul> <p>Szczepienie przeciw grypie jest szczególnie zalecane wszystkim pracownikom służby zdrowia, wszystkim osobom pracującym w paramedycynie, pracownikom żłobków, żłobków, dziennych ośrodków opiekuńczo-wychowawczych, domów pomocy społecznej dla osób starszych, a także placówek dla osób z chorobami przewlekłymi, w tym studentów, stażystów i stażystki.</p> </li> <li>• C: osób, które mają regularny kontakt lub pracują z drobiem lub dzikim ptactwem, w celu zmniejszenia częstości przypadków grypy sezonowej wymagających diagnostyki różnicowej, a także ryzyka podwójnego zakażenia sezonowego i ptasiego oraz rozwoju nowych rekombinantów wirusa.</li> </ul> <p>Szczepienie przeciw grypie sezonowej można również rozważyć u wszystkich osób, które ze względów prywatnych i/lub zawodowych chcą zmniejszyć ryzyko zachorowania na gripę.</p>		

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
<p><i>Zalecenia 20 francuskich towarzystw naukowych (2022; Francja) [FR 2022]</i></p>	<p>W sezonie grypowym 2022-2023 dostępne i refundowane są cztery szczepionki przeciw grypie dla osób docelowych: Vaxigriptetra®, Influvac Tetra®, Fluarixtetra® i <b>Efluelda</b>®.</p> <p>Są to inaktywowane czterowalentne szczepionki, które można stosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- od 6 m.ż., dla wszystkich grup ryzyka objętych zaleceniami: szczepionki Vaxigriptetra®, Influvac Tetra® i Fluarixtetra®.</li> <li>- u osób w wieku 65 lat i starszych: szczepionki Vaxigriptetra®, Influvac Tetra®, Fluarixtetra® i <b>Efluelda</b>® (szczepionka wysokodawkowa).</li> </ul>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>
<p><i>Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)/ National Health and Medical Research Council (NHMRC) (2023; Australia) (ATAGI/ NHMRC 2023)</i></p>	<p>Coroczne szczepienie przeciwko grypie jest zalecane dla wszystkich osób w wieku ≥6 miesięcy.</p> <p>Szczepienie przeciw grypie jest szczególnie zalecane dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci w wieku od 6 miesięcy do &lt;5 lat</li> <li>• dorosłych w wieku ≥65 lat</li> <li>• Aborygenów i mieszkańców wysp w Cieśninie Torresa</li> <li>• osób cierpiących na schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia ciężkiej grypy</li> <li>• bezdomnych</li> <li>• kobiet w ciąży</li> <li>• pracowników służby zdrowia, opiekunów i osób w kontakcie domowym z osobami z grup wysokiego ryzyka</li> <li>• pensjonariuszy, personel, wolontariuszy i osób odwiedzających placówki opieki nad osobami starszymi i ośrodki stałego pobytu</li> <li>• pracowników komercyjnego przemysłu drobiarskiego i wieprzowego</li> <li>• osób, które świadczą podstawowe usługi społeczne</li> <li>• osób podróżujących w sezonie grypowym</li> </ul> <p>U osób w wieku ≥65 lat rekomenduje podanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionki <b>QIV-HD</b> zamiast QIV-SD,</li> <li>• możliwe jest podanie zarówno szczepionki <b>QIV-HD</b> jak i QIVa</li> </ul>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>
<p><i>Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)</i></p>	<p>U osób w wieku ≥65 lat rekomenduje podanie:</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>

**Efluelda**

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

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
<p>(2022; Australia) [ATAGI 2022, ATAGI 2022a]</p> <p>World Health Organization (WHO) (2022; świat) [WHO 2022]</p> <p>Głównym celem szczepienia na grypę jest ochrona pacjentów z grup wysokiego ryzyka przed powikłaniami grypy i zgonem. Ponadto, szczepienie w pewnych populacjach (np. pracownicy ochrony zdrowia oraz dzieci) może być korzystne z powodów wykraczających poza indywidualną ochronę, np. odciążenie systemów opieki zdrowotnej i zmniejszenie transmisji wirusa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionki <b>QIV-HD</b> zamiast QIV-SD, gdyż charakteryzuje się ona prawdopodobną wyższą skutecznością w zakresie ochrony przed grypą</li> <li>• możliwe jest podanie zarówno szczepionki <b>QIV-HD</b> jak i QIVa, gdyż charakteryzują się one zbliżoną skutecznością w zakresie krytycznych punktów końcowych tj. wskaźnik hospitalizacji związanych z grypą oraz profilem bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Szczepionki QIV, które zawierają obie linie wirusa grypy B, stają się coraz bardziej dostępne. Dlatego krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko grypie nie powinny być ograniczone do TIV. <b>W sezonach grypowych z wysokim krążeniem wirusa grypy B szczepionki QIV mogą zapewniać lepszą ochronę niż szczepionki TIV.</b> Zależy to jednak od dopasowania linii wirusa grypy B w TIV i krążących wirusów B, a także od poziomu ochrony przed szczepem krzyżowym między liniami wirusa grypy B. Kraje powinny ustanowić kontekstowe procesy decyzyjne, które uwzględniają krajowe dane dotyczące chorób, obciążeń ekonomicznych i dostępności różnych produktów, aby określić, czy potencjalne korzyści zdrowotne przewyższają koszty przejścia z TIV na QIV.</p> <p><u>Osoby z chorobami współistniejącymi:</u> Wszystkie obecnie dostępne szczepionki przeciw grypie sezonowej, zatwierdzone i odpowiednie dla wieku danych osób, wykazały korzyści w porównaniu z brakiem szczepienia i dlatego należy rozważyć szczepienie tych osób.</p> <p><u>Starsi dorośli:</u> Dostępne tradycyjne szczepionki na grypę są mniej skuteczne u starszych dorosłych w porównaniu z młodszymi dorosłymi. Pomimo to, szczepionki są najbardziej efektywnym narzędziem z zakresu zdrowia publicznego dostępnym w celu ochrony starszych dorosłych przed powikłaniami grypy i śmiertelnością z jej powodu. Z tego powodu rekomenduje się coroczne szczepienie na grypę starszych</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
	<p>dorosłych. Wszystkie dostępne obecnie inaktywowane i rekombinowane szczepionki przeciw grypie sezonowej wykazały korzyści w porównaniu z brakiem szczepienia i dlatego należy je rozważyć u osób starszych. Wysokie dawki rekombinowanych i adiuwantowych szczepionek wykazały wyższą skuteczność szczepionki lub skuteczność przeciwko chorobie objawowej, z nieznacznie zwiększoną reaktogennością niż standardowe szczepionki inaktywowane u osób starszych, chociaż istnieją pewne ograniczenia w danych. Jeżeli szczepionki te będą dostępne i przystępne cenowo dla krajów, należy je zalecać, o ile ich stosowanie nie zagraża możliwości zapewnienia szczepień przeciwko grypie innym grupom docelowym. Korzystanie z tych produktów dla osób starszych może zapewnić dodatkową ochronę tej szczególnie wrażliwej grupie.</p>	
<p>Zalecenia 8 hiszpańskich towarzystw naukowych (2021; Hiszpania) [SP 2021]</p>	<p>Odnalezione dowody naukowe wskazują, że <a href="#">szczepionki typu HD</a> i szczepionki rekombinowane wykazują wyższą skuteczność względem szczepionek typu SD.</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano <u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>
<p>Szczepienia na gripę rekomenduje się w następujących grupach obejmujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osoby z wysokim ryzykiem powikłań związanych z gripą lub hospitalizacji</li> <li>• kobiety w ciąży oraz w okresie „poporodowym” na początku sezonu epidemicznego</li> <li>• osoby w wieku od 6 miesięcy do 65 lat ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko powikłań grypy: przewlekłe choroby układu oddechowego (w tym ciężka astma, dysplazja oskrzelowo-płucna, mukowiscydoza i POChP), choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym wrodzone i nabyte wady serca, cukrzyca i inne choroby metaboliczne (w tym osoby otyłe z BMI &gt;30), przewlekła niewydolność nerek/nadnerczy, choroby narządów krwiotwórczych i hemoglobinopatie, nowotwory w trakcie chemioterapii, wrodzone lub nabyte choroby</li> </ul> <p>GIMBE Fondazione (GIMBE) (2021; Włochy) [GIMBE 2021]</p>	<p>Dla osób w wieku ≥18 lat dostępne są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionka z adiuwantem MF59;</li> <li>• <a href="#">szczepionka HD</a>;</li> <li>• szczepionka inaktywowana w hodowlach komórkowych;</li> <li>• szczepionka z rekombinowanym DNA.</li> </ul> <p>W badaniach wykazano, że wykazał względny poziom skuteczności <a href="#">szczepionki typu HD</a> jest wyższy względem szczepionek typu SD u osób w wieku ≥65.</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano <u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
<p>związane z niedoborem produkcji przeciwciał, immunosupresją wywołane przez leki lub HIV, przewlekłe choroby zapalne i zespoły złego wchłaniania jelitowego, schorzenia, dla których planowane są poważne interwencje chirurgiczne, schorzenia związane ze zwiększonym ryzykiem zachłyśnięcia wydzieliny dróg oddechowych (np. nerwowo-mięśniowe), przewlekła choroba wątroby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku <math>\geq 65</math> lat;</li> <li>• dzieci i młodzież długotrwale leczone kwasem acetylosalicylowym z ryzykiem wystąpienia zespołu Reye'a w przypadku infekcji grypowej,</li> <li>• osoby w każdym wieku przyjmowane do zakładów opieki długoterminowej;</li> <li>• członkowie rodzin i kontakty (dorośli i dzieci) osób z grupy wysokiego ryzyka powikłań (niezależnie od tego czy osoba z grupy ryzyka została zaszczepiona);</li> <li>• podmioty przypisane do usług publicznych o podstawowym znaczeniu zbiorowym i kategorii pracowników tj .lekarze i personel medyczny w placówkach, którzy poprzez swoją działalność są związane z przenoszeniem grypy na osoby z grupy wysokiego ryzyka powikłań grypy, oddziały policji, strażacy, inne społecznie użyteczne grupy zawodowe, które mogłyby skorzystać na szczepieniu, z przyczyn związanych z wykonywaniem ich pracy</li> <li>• pracownicy, którzy są szczególnie narażeni w związku z wykonywaną działalnością oraz w celu powstrzymania negatywnego wpływu zachorowania na produktywność</li> <li>• personel, który ze względów zawodowych ma kontakt ze zwierzętami, które mogą być źródłem zakażenia wirusem grypy innym niż ludzki: hodowcy, pracownicy hodowli bydła, osoby zajmujące się transportem żywych zwierząt, rzeźnicy, lekarze weterynarii;</li> <li>• krwiodawcy</li> </ul>		

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
<p>Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci w wieku od 6 miesięcy do 18 lat z: przewlekłymi chorobami układu krążenia, przewlekłymi chorobami neurologicznymi, przewlekłymi chorobami płuc (w tym astmą), zaburzeniami metabolicznymi (w tym cukrzycą), otyłością (BMI <math>\geq 3</math>-krotności odchylenia standardowego średniej lub <math>\geq 3,5</math> u nastolatków), przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, hemoglobinopatiami i przewlekłą anemią, hemofilią i przewlekłymi skazami krwotocznymi, asplenią lub wykonaną splenektomią, przewlekłymi chorobami wątroby, ciężkimi chorobami nerwowo-mięśniowymi, immunosupresją (w tym przeszczepieniem narządów mięszszowych i przewlekłym leczeniem ogólnoustrojowymi kortykosteroidami), nowotworami narządów mięszszowych i nowotworami hematologiczne, posiadających implant ślimakowy, z przetoką płynu mózgowo-rdzeniowego, celiakią, przewlekłą chorobą zapalną, zaburzeniami funkcji poznawczych, zespołem Downa, długotrwale leczonych kwasem acetylosalicylowym, dzieciom, które mogą przenosić zakażenie wirusem grypy na osoby, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju ciężkich postaci zakażenia grypą, dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 2 lat z wcześniactwem w wywiadzie (poniżej 32 tygodnia ciąży) [A-III]</li> <li>• powszechnie zalecane dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat [A-III]</li> <li>• powszechnie zalecane dla wszystkich osób dorosłych w wieku 65 lat lub starszych [A-I]</li> <li>• osób dorosłych w wieku od 19 do 64 lat z: przewlekłymi chorobami układu krążenia, przewlekłymi chorobami neurologicznymi, przewlekłymi chorobami płuc (w tym astmą), zaburzeniami metabolicznymi (w tym cukrzycą), otyłością ołbrzymią (BMI <math>\geq 40</math>), przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, hemoglobinopatiami i innymi niedokrwistościami, hemofilią i przewlekłą skazą krwotoczną, asplenią lub wykonaną splenektomią, przewlekłą chorobą wątroby, ciężkimi chorobami nerwowo-mięśniowymi, immunosupresja</li> </ul> <p><i>Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), Spanish Association of Vaccinology (AEV), Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) oraz Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMP-SPGS) (2023; Hiszpania) [López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla osób w wieku <math>\geq 19</math> lat, u których szczepienie jest wskazane zalecana jest <b>szczepionka czterowalentna</b> [B-III].</li> <li>• Zależnie od dostępności szczepionki zarejestrowanej dla danej grupy wiekowej wśród osób dorosłych zalecana jest szczepionka czterowalentna z adiuwantem [B-III], <b>wysokodawkowa</b> (B-II) lub rekombinowana (B-II)).</li> </ul>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u></p> <p>A – dobre dowody naukowe przemawiające za wydaniem rekomendacji za/przeciw</p> <p>B – umiarkowane dowody naukowe przemawiające za wydaniem rekomendacji za/przeciw</p> <p>I – dowody naukowe pochodzące z <math>\geq 1</math> badania RCT</p> <p>II – dowody naukowe pochodzące z <math>\geq 1</math> poprawnie zaprojektowanego badania nie-RCT, z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (preferowane badania prowadzone w <math>\geq 1</math> ośrodku), z serii przypadków lub przełomowe wyniki badań bez grupy kontrolnej</p> <p>III – dowody naukowe pochodzące z opinii uznanych ekspertów</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy wypełnili i przesłali formularz zgłoszenia konfliktu interesów.</p>



	Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
	<p>(w tym po przeszczepieniu narządów mięsaszowych, z przewlekłym leczeniem ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zakażeniem wirusem HIV), nowotworami narządów mięsaszowych i nowotworami hematologicznymi, posiadających implant ślimakowy, z przetoką płynu mózgowo-rdzeniowego, celiakią, przewlekłą chorobą zapalną, zespołem Downa, demencją i innymi zaburzeniami poznawczymi, mieszkańców domów opieki i innych placówek opieki długoterminowej, kobiety, które są lub będą w ciąży podczas sezonu zachorowań na grypę (wszystkie trymestry ciąży) oraz kobiety w okresie połogu (do 6 miesięcy po porodzie i które nie były szczepione w czasie ciąży), dorosłych, którzy mogą przenosić zakażenie wirusem grypy na osoby, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju ciężkich postaci zakażenia wirusem grypy: pracowników służby zdrowia; pracujących w placówkach geriatrycznych lub ośrodkach opieki nad osobami przewlekle chorymi; studentów odbywający praktyki w zakładach opieki zdrowotnej; dorosłych sprawujący opiekę domową nad osobami z grupy wysokiego ryzyka lub osobami starszymi; dorosłych mieszkających z innymi osobami należącymi do niektórych z tych grup wysokiego ryzyka, dorosłych, którzy pracują w podstawowych usługach publicznych: policjantów; strażaków; osoby pracujące w służbach ratowniczych; personel pracujący w jednostkach penitencjarnych i innych ośrodkach detencyjnych, osoby z bezpośrednim narażeniem zawodowym na ptaki domowe lub świnie w gospodarstwach rolnych lub fermach drobiu lub trzody chlewnej, a także na dzikie ptactwo [A-II]</p>		
<p>Global Initiative for Asthma (GINA) (2023; świat) [GINA 2023]</p>	<p><u>Zalecenia odnoszące się do szczepienia przeciwko grypie u pacjentów z astmą</u>            Szczepienia przeciw grypie zaleca się wszystkim pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej astmą (jakość dowodów: C). Należy postępować zgodnie z lokalnym harmonogramem szczepień.</p>		<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>C- źródło dowodów: badania bez randomizacji, badania obserwacyjne. Definicja: dowody pochodzą z badań bez próby</li> </ul>

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
		kontrolnej, bez randomizacji lub z badań obserwacyjnych.  <u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy wypełnili i przesłali formularz zgłoszenia konfliktu interesów. Ocena dowodów naukowych i tworzenie rekomendacji odbywało się przy udziale ekspertów bez zgłoszonego konfliktu interesów w danej dziedzinie.
<p><i>Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) (2022; Francja) [SFGG 2022]</i></p>	<p>Zalecenia odnoszące się do szczepienia przeciwko grypie u pacjentów w wieku &gt;65 lat</p> <p>Szczepionka <b>QIV-HD (Efluelda)</b> jest szczególnie zalecana osobom &gt;65 lat ze względu na wyższą skuteczność kliniczną, jaką wykazuje w tej populacji w porównaniu z QIV-SD.</p> <p>SFGG zaleca jako priorytet priorytety szczepienia mieszkańców placówek noclegowych dla niesamodzielnych osób starszych /jednostek opieki długoterminowej.</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>
<p><i>Grupa ekspertów hiszpańskich (2022; Hiszpania) [Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa 2022]</i></p>	<p><u>Zalecenia ekspertów hiszpańskich odnoszące się do szczepień u osób z ogólnoustrojowymi autozapalnymi chorobami reumatologicznymi</u></p> <p>U chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) zaleca się szczepienie przeciwko wirusowi grypy szczepami AH1N1, AH3N2 oraz szczepionką przeciw wirusowi grypy B, najlepiej z adiuwantem.</p> <p>U pacjentów z ogólnoustrojowymi autozapalnymi chorobami reumatologicznymi innym niż TRU sugeruje się powyższe zalecenie. Chociaż nie ma bezpośrednich dowodów, uważa się, że ta grupa pacjentów ma wystarczająco dużo podobieństw z pacjentami z TRU, aby rozszerzyć zalecenie.</p> <p>U pacjentów z ogólnoustrojowymi autozapalnymi chorobami reumatologicznymi sugeruje się przyjęcie drugiej dawki przypominającej 3–4 tyg. po pierwszej dawce w następujących okolicznościach: w przypadku stosowania leków immunosupresyjnych, leczenia rytuksymabem w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> dowody naukowe oceniano zgodnie z wytycznymi SIGN.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy wypełnili i przesłali formularz zgłoszenia konfliktu interesów.</p>
<p><i>European Myeloma Network (2021; Europa) [EMN 2021]</i></p>	<p>Zalecenia odnoszące się do szczepienia przeciwko grypie u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym</p> <p>Zaleca się szczepienie z zastosowaniem <b>szczepionki trójwalentnej</b> lub <b>czterowalentnej</b> dla wszystkich chorych, niepoddanych szczepieniu członków ich rodzin, osób z ich bliskiego kontaktu oraz pracowników służby zdrowia.</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>
<p><i>Canadian Association of Gastroenterology (CAG)</i></p>	<p><u>Zalecenia odnoszące się do szczepienia z zastosowaniem szczepionek inaktywowanych u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit</u></p> <p>Zarówno pacjenci pediatryczni jak i dorośli chorzy z zapalnymi chorobami jelit powinni być poddawani szczepieniom przeciw grypie [rekomendacja silna].</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> rekomendacja silna – jest mało prawdopodobne, by wyniki badań przeprowadzonych w</p>

**Efluelda**

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

	Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
	(2021; Kanada) [CAG 2021]		przyszłości znacząco wpłynęły na pewność oszacowanego wpływu i kierunek rekomendacji.  <u>Konflikt interesów:</u> Eksperti wchodzący w skład grup odpowiedzialnych za spisanie i recenzowanie wytycznych złożyli deklaracje odnośnie do konfliktu interesów.
	<i>Grupa ekspertów brytyjskich (2021; Wielka Brytania) [Nweze 2022]</i>	<u>Zalecenia ekspertów brytyjskich odnoszące się do szczepienia pacjentów z oparzeniami opracowane w oparciu o przegląd systematyczny dowodów naukowych</u> Pacjenci z poparzeniami są podatni na rozwój grypy, potencjalnie również w kolejnych latach po zdarzeniu, jak wykazano w populacji pediatrycznej. Aktualne wytyczne stwierdzają, że osoby z grupy wysokiego ryzyka powinny być szczepione a pacjenci z poparzeniami, którzy już należą do tych kategorii, powinni nadal otrzymać szczepionkę w przypadku braku przeciwwskazań.	<u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.
	<i>Grupa ekspertów włoskich (2021; Włochy) [Riva 2021]</i>	<u>Zalecenia ekspertów włoskich odnoszące się do szczepienia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym</u> Brakuje odpowiednich badań, które pozwoliłyby odpowiedzieć na pytanie, czy u nieleczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym szczepienie szczepionkami żywymi, inaktywowanymi lub rekombinowanymi jest równie skuteczne i bezpieczne w porównaniu z populacją ogólną. Nie ma jednak dowodów sugerujących, że szczepienie przeciwko grypie u nieleczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest mniej skuteczne lub mniej bezpieczne niż w populacji ogólnej [poziom konsensusu: 1. runda głosowania 100%; 2. runda głosowania: 94,3%; poziom dowodów: B3a]. Zaleca się szczepienie przeciwko grypie sezonowej co roku u wszystkich pacjentów, niezależnie od stosowanego leczenia (brak danych sugerujących lub zniechęcających do stosowania szczepionki z adiuwantem u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym) [poziom konsensusu: 1. runda głosowania 79,2%; poziom dowodów: D5]	<u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> konsensus osiągniano przy wyniku głosowania $\geq 75\%$ głosów za/przeciw. <u>Konflikt interesów:</u> eksperci wchodzący w skład grup odpowiedzialnych za spisanie i recenzowanie wytycznych złożyli deklaracje odnośnie do konfliktu interesów.
	<i>Società Italiana di Reumatologia (SIR) i Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) (2020; Włochy) [SIR/SIMTI 2020]</i>	<u>Zalecenia odnoszące się do szczepienia przeciwko grypie u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi</u> Szczepienie przeciwko grypie powinno być zalecane corocznie dla pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi. Szczepionki z adiuwantem mogą być nieznacznie bardziej skuteczne, zwłaszcza u pacjentów leczonych bDMARDs [siła rekomendacji: IIB]. Idealną sytuacją jest, gdy szczepienia dokonuje się w fazie stabilnej choroby [siła rekomendacji: IVD]. Szczepionki przeciwko grypie mogą być bezpiecznie podawane pacjentom podczas leczenia csDMARDs [siła rekomendacji IIB], leczenia GKS [siła rekomendacji: IIB], bDMARDs lub tsDMARDs (także stosowanego w skojarzeniu z csDMARDs) [siła rekomendacji: IIB].	<u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• II – prospektywne badania interwencyjne bez randomizacji;</li> <li>• IV – opracowania komitetów eksperckich lub opinii wynikające z doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów lub z obu tych źródeł;</li> </ul>

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
<p><i>Standing Committee on Vaccination (STIKO) przy Instytucie Roberta Kocha (2020, Niemcy) [STIKO 2020a]</i></p>	<p><u>Wytyczne dla dermatologów zajmujących się opieką nad pacjentami poddawanymi immunosupresji</u> Szczepienie przeciwko grypie zaleca się wszystkim pacjentom poddawanym immunosupresji od 6 miesiąca życia. Zaleca się podawanie szczepionki inaktywowanej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B – rekomendacja wydana w oparciu o dowody z poziomu II lub w oparciu o ekstrapolację wyników z poziomu I</li> <li>• D - rekomendacja wydana w oparciu o dowody z poziomu IV lub ekstrapolację wyników z poziomu II lub III</li> </ul> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p> <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy deklarowali brak konfliktu interesów.</p>
<p><i>National Kidney Foundation (NKF) (2020; Ameryka Północna) [NKF 2020]</i></p>	<p><u>Praktyczne wytyczne dla lekarzy zajmujących się opieką nad pacjentami dializowanymi i poddawanymi przeszczepieniu nerki odnoszące się do szczepień, w tym przeciwko grypie</u> <b>Inaktywowana szczepionka przeciw grypie</b> sezonowej powinna być podawany corocznie pacjentom dorosłym, we wszystkich stadiach PChN, niezależnie od tego, czy ci pacjenci są leczeni przez dializę czy po przeszczepieniu nerki. Dla pacjentów w wieku 65 lat lub starszych zalecana jest <b>wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie</b>.</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Eksperti wchodzący w skład grup odpowiedzialnych za spisanie i zrecenzowanie wytycznych złożyli deklaracje odnośnie do konfliktu interesów.</p>
<p>Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych (2019; Europa) [ESC 2019]</p>	<p><u>Zalecenia odnoszące się do szczepienia przeciwko grypie u pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowym</u> Zaleca się coroczne szczepienia przeciwko grypie u pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi, szczególnie w wieku podeszłym [klasa zaleceń: I; poziom wiarygodności danych: B]</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasa zaleceń I- dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne. Stosowane wyrażenie: zaleca się / jest wskazane</li> </ul>

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom wiarygodności danych: B- dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</li> </ul> <p><u>Konflikt interesów:</u> Eksperti wchodzący w skład grup odpowiedzialnych za spisanie i recenzowanie wytycznych złożyli deklaracje odnośnie do konfliktu interesów, uwzględniając wszelkie powiązania, które mogłyby być postrzegane jako potencjalne lub rzeczywiste źródła takiego konfliktu</p>
<p><i>American Academy of Neurology (AAN) (2019; Ameryka Północna) [AAN 2019]</i></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące szczepienia przeciwko grypie wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym</u></p> <p>Klinicyści powinni zalecać, aby pacjenci ze stwardnieniem rozsianym otrzymywali szczepienie przeciwko grypie raz w roku, chyba że istnieją specjalne przeciwwskazania (np. wcześniejsza ciężka reakcja) [siła zalecenia B].</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> B – powinno się zalecać/nie zalecać/przepisywać</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Eksperti wchodzący w skład grup odpowiedzialnych za spisanie i recenzowanie wytycznych złożyli deklaracje odnośnie do konfliktu interesów</p>
<p><i>European League Against Rheumatism (EULAR) 2019 (Europa) [EULAR 2019]</i></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące możliwości szczepienia przeciwko grypie pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatologicznymi</u></p> <p>Szczepienie przeciwko grypie należy rozważyć u większości pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatologicznymi [siła rekomendacji: B; poziom konsensusu: 93%]. W wytycznych wymieniono jedynie szczepionki inaktywowane p. grypie.</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> siła rekomendacji B- rekomendacja wydana w oparciu o dowody naukowe z poziomu 4 (serie przypadków lub słabej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne) lub ekstrapolację wyników badań z poziomu 2 lub 3 (2a – przeglądy systematyczne badań kohortowych; 2b – pojedyncze badania kohortowe; 2c – opracowania prezentujące wyniki oceny funkcjonowania w ramach jednostek ochrony zdrowia; 3 -</p>

Zalecenia ogólne dot. szczepienia przeciwko grypie	Zalecenia dot. wyboru preparatu	Klasyfikacja zaleceń i konflikt interesów
<p>ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) (2018; Europa) [ESGICH 2018]</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące możliwości szczepienia przeciwko grypie pacjentów stosujących leczenie celowane i biologiczne (leczonych anty-TNF)</u>  <b>Pacjentom należy podawać dostosowane do wieku szczepionki z inaktywowanym wirusem (np. grypą).</b> Niektóre szczepionki zawierające żywe wirusy (np. wirus ospy wietrznej-półpaśca lub odry) są przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących terapię anty-TNF, chociaż potrzebne są dodatkowe dane przed wydaniem ostatecznych zaleceń.</p>	<p>przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych; 3b – pojedyncze badania kliniczno-kontrolne).  <u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p> <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano  <u>Konflikt interesów:</u> autorzy wypełniali deklarację dot. potencjalnego konfliktu interesów.</p>
<p>European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2020; Europa) [ECDC 2020]</p>	<p><u>Przegląd systematyczny dotyczący skuteczności/efektywności/bezpieczeństwa nowych i „wzmocnionych” szczepionek p. grypie u osób ≥18 r.ż.</u>  Ogółem, szczepionki przeciw grypie typu HD mogą zapewniać lepszą ochronę w zakresie ochrony przed potwierdzoną laboratoryjnie grypą i w zakresie innych, zastępczych punktów końcowych (hospitalizacji z powodu grypy, z powodu powikłań pogrypowych tj. zapalenia płuc) w porównaniu do szczepionek typu SD.</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> zgodna z systemem GRADE.</p>
<p>National Advisory Committee on Immunization (NACI) (2018; Kanada) [NACI 2018]</p>	<p><u>Przegląd systematyczny dotyczący skuteczności/efektywności szczepionek TIV-HD vs TIV-SD</u>  <b>Wykazano, że szczepionka Fluzone® HD charakteryzuje się wyższością w zakresie ochrony wynikającej ze szczepienia</b> (np. zmniejszenie ILI, zgonów związanych z grypą i hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny) <b>w porównaniu z TIV-SD wśród osób w podeszłym wieku tj. ≥65 lat</b> [jakość dowodów: A].</p>	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> zgodna z systemem GRADE.  <u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>

1 opracowanie stanowiące aktualizację zaleceń ACIP na sezon 2022–23; w tabeli przedstawiono również nowsze zalecenia ACIP;

aQIV – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie z adiuwantem (z ang. *adjuvanted quadrivalent inactivated influenza vaccine*); bDMARDs – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *biological disease-modifying anti-rheumatic drugs*); csDMARDs – konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs*); GKS – glikokortykosteroidy (z ang. *glucocorticoids*); LAIV- szczepionka przeciwko grypie żywa atenuowana (z ang. *live attenuated influenza vaccine*); QLAIV – czterowalentna szczepionka przeciwko grypie żywa atenuowana (z ang. *live attenuated influenza vaccine, quadrivalent*); QIVc – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z hodowli komórkowej (z ang. *quadrivalent influenza cell-culture vaccine*); QIVe – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (z ang. *egg-culture inactivated quadrivalent vaccines*); QIV-HD – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w wysokiej dawce (z ang. *quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine*); QIV-SD – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (z ang. *quadrivalent standard-dose inactivated influenza vaccine*); rTIV – rekombinowana trójwalentna szczepionka przeciw grypie (z ang. *recombinant influenza vaccine, trivalent*); rQIV – rekombinowana czterowalentna szczepionka przeciw grypie (z ang. *recombinant influenza vaccine, quadrivalent*); TIVe – trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (z ang. *egg-culture inactivated trivalent vaccines*); TIV-HD – trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w wysokiej dawce (z ang. *trivalent high-dose inactivated influenza vaccine*); TIV-SD – trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie

## Efluelda

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

---

w standardowej dawce (z ang. *quadrivalent standard-dose inactivated influenza vaccine*); tsDMARDs- syntetyczne celowane leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs*).

**Efluelda**

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

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

Celem wprowadzenia profilaktyki zakażenia wirusem grypy jest ochrona osób najbardziej narażonych na ciężkie powikłania lub zgon w przypadku zakażenia grypą oraz redukcja transmisji wirusa na kolejne osoby (*Green Book 2022*). Obecnie wytyczne praktyki klinicznej zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań, począwszy od 6 m.ż. (szczegóły w rozdziale 2.8.3). W części dokumentów wskazuje się ponadto, że osoby starsze powinny być szczepione bez względu na obecność dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych. Zalecenia takie dotyczą osób w wieku  $\geq 60$  lat (*STIKO 2023*) lub w wieku  $\geq 65$  lat (*JCVI 2023, NIPH 2023, FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b*) czy mieszkańców domów spokojnej starości lub domów opieki (*STIKO 2023, NIPH 2023*), dla których przyjmuje się, że wiek jest wystraszającym czynnikiem ryzyka.

Wobec powyższego, niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą medyczną w Polsce jest szeroka dostępność do finansowanych szczepień przeciwko grypie. W chwili obecnej w ramach refundacji dla osób dorosłych udostępniane są jedynie szczepionki o standardowej dawce, dostępne dla osób w wieku od 18 r.ż. do 65 r.ż. o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych (*VaxigripTetra*); dla osób w wieku od 18 r.ż. do 65 r.ż. (*Influvac Tetra*) i dla osób w wieku powyżej 65 r.ż. bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych (*VaxigripTetra* i *Influvac Tetra*). Tymczasem wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u osób starszych rozważyć należy zastosowanie szczepionek QIV-HD, do których należy produkt leczniczy *Efluelda* (*JCVI 2023, ACIP 2023, NACI 2023, STIKO 2023, STIKO 2020* – już dla osób w wieku  $\geq 60$  lat, *FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b*).

Dodatkowo, jak pokazała pandemia COVID-19, zakażenia dróg oddechowych i ich ciężki przebieg oraz wynikające z nich powikłania stanowią wywołując znaczne utrudnienia w prawidłowym funkcjonowaniu systemu opieki zdrowotnej, w tym wpływają negatywnie na możliwość hospitalizacji w szpitalach. Podobieństwo wirusów wywołujących zakażenia układu oddechowego, grypy i koronawirusa, tj. dróg ich rozprzestrzeniania się, objawów zakażenia nimi oraz tożsamy grup ryzyka rozwoju powikła zakażenia pozwala przewidywać na najbliższe lata, że szczyty zachorowań na nie mogą zbiegać się w okresach zimowych. Należy zatem maksymalnie dążyć do kontroli tych sezonowych epidemii i uniknięcia hospitalizacji z powodu zakażenia.

Odpowiedzią na powyższe niezaspokojone potrzeby medyczne jest szczepionka czterowalentna inaktywowana przeciw grypie – *Efluelda* zawierająca cztery szczepy wirusa w wysokiej dawce. Jest to jedna



tego typu szczepionka udostępniona na terenie Unii Europejskiej, dedykowana osobom w wieku 60 lat i starszym. Szczepionka QIV-HD Efluelda, ze względu na 4-krotnie wyższą zawartość hemaglutyniny (60 µg) niż dostępne na rynku polskim szczepionki QIV-SD (15 µg) indukuje silniejszą odpowiedź immunologiczną i dlatego pokonuje część efektów immunostarzenia i zapewnia starszym dorosłym lepszą ochronę przed zachorowaniami na grypę i jej powikłaniami, w tym sercowo-naczyniowymi i hospitalizacjami.

### 3 Wybór populacji docelowej

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że szczepienia przeciwko grypie zalecane jest wszystkim osobom powyżej 6 miesiąca życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia, wskazując, że szczepienie jest najważniejszym czynnikiem chroniącym przed grypą i jej powikłaniami (KLR 2019, PTMR/PTW/OPZW 2020, ACIP 2023, NACI 2023). W części dokumentów wskazano, że szczepieniem przeciwko grypie należy objąć przede wszystkim osoby, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych np. w wieku od 18 do <65 lat u których podwyższone ryzyko powikłań wynika z choroby podstawowej (JCVI 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b), dzieci w wieku od 6 miesięcy (STIKO 2023, FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b) do 5 lat (NIPH 2023) lub w wieku 2-17 lat (JCVI 2023); kobiety w ciąży (STIKO 2023, NIPH 2023, FDHA-FOPH 2023); osoby zawodowo narażone na kontakt z chorymi na grypę lub stanowiące źródło zakażenia dla osób wrażliwych np. osób w podeszłym wieku lub dzieci (STIKO 2023, NIPH 2023, FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b) lub osoby mające kontakt z drobiem/dzikim ptactwem (STIKO 2023, NIPH 2023, FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b) lub trzodą chlewną (NIPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b). **W części dokumentów wskazuje się, że osoby starsze powinny być szczepione bez względu na obecność dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych. Zalecenia takie dotyczą osób w wieku  $\geq 60$  lat (STIKO 2023) lub w wieku  $\geq 65$  lat (JCVI 2023, NIPH 2023, FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b) czy mieszkańców domów spokojnej starości lub domów opieki (STIKO 2023, NIPH 2023), dla których przyjmuje się, że wiek jest wystraszającym czynnikiem ryzyka.** Wytyczne brytyjskie (JCVI 2023) w wskazują ponadto, iż populacja ogólna w wieku 50-65 lat bezspornie odniosłaby korzyści zdrowotne, jednakże szczepienie tej grupy mogłoby okazać się kosztowo nieefektywne, dlatego tej grupie wiekowej nadano niższy priorytet. **W przypadku szczepienia osób w wieku  $\geq 65$  lat wytyczne wskazują, że zastosowane mogą być szczepionki: QIV-HD, do których należy produkt leczniczy Efluelda (JCVI 2023, ACIP 2023, NACI 2023, STIKO 2023, STIKO 2020 – już dla osób w wieku  $\geq 60$  lat, FDHA-FOPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b), QIV-SD (NACI 2023, FDHA-FOPH 2023), aQIV (JCVI 2023, ACIP 2023, NACI 2023, NIPH 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b), rQIV (JCVI 2023, ACIP 2023, López-Medrano 2023, López-Medrano 2023a, López-Medrano 2023b).**

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 2023).

#### Efluelda

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

Wnioskowana populacja refundacyjna dla produktu leczniczego Efluelda jest tożsama z zakresem wskazanania rejestracyjnego.

#### 4 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z danymi GUS przedstawionymi w publikacji „Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia 2022 r.”, liczebność populacji osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych wynosi [REDACTED] (GUS 2023).

## 5 Opis ocenianej interwencji – Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie)

Produktu leczniczy Efluelda stanowi czterowalentną wysokodawkową szczepionkę przeciwko grypie, która po raz pierwszy została dopuszczona do obrotu na terenie UE w 2020 r. Szczepionka zapewnia wytworzenie przeciwciał przeciwko hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO (*ChPL Efluelda 2023*).

Przeciwwskazania do podania produktu leczniczego Efluelda obejmują nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w ilościach śladowych, taki jak pozostałość jaja (albumina jaja kurzego, białka kurze) i formaldehyd (*ChPL Efluelda 2023*).

Szczepienie należy przełożyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką do czasu ustąpienia gorączki (*ChPL Efluelda 2023*).

### 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Efluelda z dnia 30 sierpnia 2023 r. (*ChPL Efluelda 2023*).

Tabela 24. Opis ocenianej interwencji – Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie).

Opis ocenianej interwencji – Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie)	
Zagadnienia	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Sanofi Pasteur 14 Espace Henry Vallée 69007 Lyon, Francja</p>

Efluelda

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

## Opis ocenianej interwencji – Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie)

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	25997
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020-09-02 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 30 sierpnia 2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Szczepionka przeciw grypie
Kod ATC	J07BB02
Dostępne preparaty	Efluelda, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, 60 mikrogramów HA/szczep. Zastosowanie szczepionki Efluelda powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Zaleca się coroczne szczepienie przeciw grypie, ponieważ odporność w ciągu roku po szczepieniu spada a krążące szczepy wirusa grypy zmieniają się z roku na rok.</p> <p><b>Efekty farmakodynamiczne</b></p> <p><b>Immunogenność</b></p> <p>– <b>QHD00013:</b></p> <p>Randomizowane, aktywnie kontrolowane, zmodyfikowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy III zostało przeprowadzone w USA u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych. Celem było wykazanie nie mniejszej skuteczności szczepionki Efluelda względem TIV-HD oceniając średnią geometryczną mian przeciwciał anty-HA (ang. HAI (hemagglutinin inhibition) geometric mean antibody titer (GMT)) w dniu 28. oraz odsetek serokonwersji. W sumie 2670 osób dorosłych w wieku 65 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej jedną dawkę szczepionki Efluelda lub jedną dawkę TIV-HD (jedną z dwóch szczepionek porównawczych różniących się składem [TIV-HD1 lub TIV- HD2]); w składzie każdej TIV-HD był szczep B, który odpowiadał jednemu z dwóch szczepów B zawartych w szczepionce Efluelda (szczep B linii Yamagata lub szczep B linii Victoria). Szczepionka Efluelda była równie immunogenna jak TIV-HD uwzględniając średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) oraz odsetki serokonwersji dla wspólnych szczepów wirusa grypy. Ponadto szczepionka Efluelda wywołała lepszą odpowiedź immunologiczną wobec dodatkowego szczepu B w porównaniu z odpowiedzią immunologiczną wywołaną przez TIV-HD, która nie zawierała odpowiadającego szczepu B. Wnioskuje się zatem o porównywalnych wynikach skuteczności TIV-HD oraz szczepionki Efluelda, biorąc pod uwagę wykazanie statystycznie porównywalnej immunogenności między TIV-HD a szczepionką Efluelda.</p> <p>– <b>QHD00011:</b></p> <p>Randomizowane, aktywnie kontrolowane, zmodyfikowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy III przeprowadzono w Europie z udziałem osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, w celu wykazania wyższości szczepionki Efluelda nad szczepionką QIV-SD dla wszystkich szczepów, oceniając średnią geometryczną mian</p>

Efluelda

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

Opis ocenianej interwencji – Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie)	
	<p>przeciwciał anty-HA (ang. hemagglutinin inhibition, HAI, geometric mean antibody titer (GMT)) w 28. dniu u osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz w wieku 65 lat i starszych. Łącznie 1539 osób dorosłych (760 osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz 779 dorosłych w wieku 65 lat i starszych) zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących jedną dawkę szczepionki Efluelda albo jedną dawkę QIV-SD. Wnioskuje się zatem o porównywalnych wynikach skuteczności TIV-HD oraz szczepionki Efluelda, biorąc pod uwagę wykazanie statystycznie porównywalnej immunogenności między TIV-HD a szczepionką Efluelda, u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych (QHD00013) oraz zbliżonych odpowiedziach immunologicznych u osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz u dorosłych wieku 65 lat i starszych (QHD00011). Ponadto, szczepionka Efluelda wywołała silniejszą odpowiedź immunologiczną, w porównaniu do odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez QIV-SD dla wszystkich 4 szczepów wirusa 28 dni po szczepieniu, u osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b> Nie dotyczy.</p>
Wskazanie	<p>Szczepionka Efluelda jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p><b>Dorośli w wieku 60 lat i starsi:</b> jedna dawka 0,7 ml.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b> Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność szczepionki Efluelda u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Preferowanym sposobem podania tej szczepionki jest podanie domięśniowe, chociaż można ją również podawać podskórnie. Zalecanym miejscem podania domięśniowego jest mięsień naramienny. Szczepionki nie należy wstrzykiwać w okolicę pośladkową ani w miejsca, gdzie mogą przebiegać nerwy obwodowe.</p> <p><b>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego</b> Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w ilościach śladowych, taki jak pozostałość jaja (albumina jaja kurzego, białka kurze) i formaldehyd.</li> </ul>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><b>Identyfikowalność</b></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki. W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki Efluelda donaczyniowo.</p> <p>Szczepienie należy przełożyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką do czasu ustąpienia gorączki.</p> <p>Jeśli w ciągu 6 tygodni po jakimkolwiek uprzednim szczepieniu przeciw grypie wystąpił zespół Guillain-Barré (GBS), to decyzja o podaniu szczepionki Efluelda powinna być podjęta po rozważeniu potencjalnych korzyści i możliwego ryzyka.</p> <p>Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, ta szczepionka powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.</p> <p>Omdlenie (zastąpienie) może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.</p>

Efluelda

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

**Opis ocenianej interwencji – Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie)****Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.  
Tak jak w przypadku każdej szczepionki, szczepionka ta może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.  
Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.  
Zastosowanie szczepionki Efluelda powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy *Efluelda* nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 30/08/2023).

**Efluelda**

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

## 6 Rekomendacji agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Efluelda nie podlegał do tej pory ocenie przed AOTMiT.

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Efluelda w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (ICD-10) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

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

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania Efluelda odnaleziono na stronie *Haute Autorité de Santé (HAS 2020)*.

Na stronie CADTH odnaleziono przegląd farmakoeconomiczny (z 2019 r.) oceniający wysokodawkowe szczepionki stosowane w profilaktyce grypy u osób w starszym wieku lub u osób o osłabionej odporności. W przeprowadzonym wyszukiwaniu odnaleziono badania oceniające jedynie szczepionki trójwartenne (TIV-HD) w analizowanej populacji. Nie stwierdzono istotnych różnic w bezpieczeństwie TIV-HD vs TIV-SD w ocenie u osób nieimmunokompetentnych, choć dowody były ograniczone. U osób starszych TIV-HD charakteryzowała się podobną lub wyższą skutecznością w porównaniu do TIV-SD w zakresie zmniejszania częstości występowania grypy, ryzyka hospitalizacji i śmiertelności. Odnaleziono także wytyczne NACI oparte na dowodach wysokiej jakości, w których dla osób w starszym wieku ( $\geq 65$  lat) w profilaktyce grypy rekomendowano stosowanie TIV-HD w pierwszej kolejności przed szczepionką



w standardowej dawce. Na poziomie programowym rekomendowano stosowanie wszystkich szczepionek dopuszczonych u chorych w starszym wieku (TIV-SD, TIV-HD, aQIV, aTIV), bez preferencji żadnej z nich. Nie odnaleziono wytycznych dotyczących stosowania szczepionek TIV-HD u chorych o osłabionej odporności. W podsumowaniu, autorzy zwrócili uwagę na brak wystarczającej liczby badań porównujących TIV-HD z innymi stosowanymi strategiami szczepień w ocenianej populacji oraz na konieczność przeprowadzenia dalszych badań, co pozwoli zmniejszyć niepewność wniosków i może mieć wpływ na rekomendacje (CADTH 2019).

Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 16.10.2023 r.

Tabela 25. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Efluelda.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2020	pozytywna	Rada Przejrzystości Agencji HAS uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu Efluelda w profilaktyce grypy u osób w wieku $\geq 65$ lat.
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	-	-
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	-	-	-
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	-	-	-
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	-	-	-
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	-	-	-
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	-	-	-
Niemcy	Institut für Qualität und	-	-	-

Efluelda

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

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
	<i>Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>			
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	-	-	-

W 2020 r. francuski komitet *Haute Autorité de Santé* poddał ocenie produkt leczniczy Efluelda w profilaktyce grypy u osób w starszym wieku ( $\geq 65$  lat). Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio produkt Efluelda ze szczepionkami czterowalentnymi w standardowej dawce, dostępnymi we Francji. W badaniu, w którym oceniano TIV-HD w porównaniu z TIV-SD, wykazano przewagę kliniczną szczepionki wysokodawkowej – stwierdzono niewielką względną redukcję częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy, zmniejszenie ryzyka hospitalizacji oraz brak wpływu na śmiertelność i pogorszenie funkcjonowania i na tej podstawie wnioskowano o możliwym korzystnym efekcie produktu leczniczego Efluelda. Odnaleziono także badanie, w którym wykazano nie gorszą immunogenność Efluelda w porównaniu do TIV-HD (nieodostępnej we Francji) dla szczepów wirusa uwzględnionych w szczepionce trójwalentnej oraz lepszą odpowiedź immunologiczną dla szczepu wirusa B uwzględnionego jedynie w szczepionce czterowalentnej przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Na tej podstawie Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania Efluelda we wnioskowanym wskazaniu, zwracając jednocześnie uwagę na brak badań porównujących bezpośrednio Efluelda vs szczepionki dostępne we Francji – TIV-SD. Efluelda powinna zostać włączona do obowiązującej strategii profilaktyki grypy, obejmującej szczepienie wszystkich osób w starszym wieku ( $\geq 65$  lat) oraz w grupach podwyższonego ryzyka, i być stosowana zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem – u osób w wieku  $\geq 65$  lat, na równi z innymi szczepionkami dostępnymi w tej grupie wiekowej. Nie odnaleziono danych dotyczących stosowania ocenianej interwencji w innych populacjach szczególnego zainteresowania, w tym u osób dorosłych w wieku  $< 65$  lat z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Dodatkowo, komisja podkreśla znaczenie szczepień jako najskuteczniejszego sposobu profilaktyki grypy oraz zwraca uwagę na konieczność zwiększenia wyszczepialności populacji. Proponuje także rewizję strategii szczepień i rozważenie jej rozszerzenia na dzieci, które w znaczącym stopniu odpowiadają za rozprzestrzenianie wirusa grypy (HAS 2020).

#### Efluelda

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

## 7 Dobór komparatorów

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

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

Wnioskowa populacja docelowa dla produktu leczniczego Efluelda obejmuje osoby w wieku 60 lat i starsze, dla których zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej szczepienie przeciwko grypie powinno być udostępnione bez względu na obecność dodatkowych czynników zwiększających ryzyko powikłań pogrypowych, z preferowanym zastosowaniem szczepionek wysokodawkowych QIV-HD ze względu na zjawisko immunostarzenia.

W chwili obecnej w Polsce refundacją w ramach profilaktyki zachorowania na grypę w ramach listy aptecznej dla osób dorosłych objęte są wyłącznie produkty lecznicze stanowiące szczepionki czterowalentne QIV-SD – VaxigripTetra i Influvac Tetra:

- dla osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych oraz u kobiet w ciąży – produkt leczniczy Vaxigrip Tetra;
- dla osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych i obecność ciąży – produkt leczniczy Influvac Tetra;
- dla osób w wieku powyżej 65 r.ż. bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych: produkty lecznicze VaxigripTetra i Influvac Tetra.

Poza możliwością refundacji szczepienia przeciwko grypie ze środków publicznych z zastosowaniem szczepionek udostępnianych w ramach listy aptecznej osoby zainteresowane szczepieniem mają także możliwość zaszczepiania się w ramach realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego programach bezpłatnych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka (w ramach programów polityki zdrowotnej) lub uczestnictwa innych formach realizacji szczepienia (np. wykupienie partii szczepionek przez zakłady pracy, opłacony abonament w centrum medycznym lub instytucje publiczne

w ramach szczepienia określonych grup zawodowych). Szczepienia te mogą być realizowane z zastosowaniem dowolnej szczepionki dopuszczonej do obrotu i zarejestrowanej dla danej grupy osób, dostępnej w obrocie aptecznym.

Należy przy tym zauważyć, że produkt leczniczy Influvac Tetra od 1 lipca 2023 r. jest objęty finansowaniem we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy, bez konieczności wskazywania dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, a więc od najbliższego sezonu szczepień będzie dostępny dla bardzo szerokiej grupy osób, w tym w całej wnioskowanej populacji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda.

Z uwagi na sytuację refundacyjną szczepienia przeciw grypie w Polsce tj. udostępnienie w ramach listy aptecznej szczepionek QIV-SD jako komparator należy przyjąć szczepionki inaktywowane przeciw grypie w standardowej dawce (15 µg hemaglutyniny) czterowalentna (QIV-SD) (Influvac/Influvac Tetra, Vaxigrip/Vaxigrip Tetra lub inne dopuszczone do obrotu, przy czym w ocenie ekonomicznej i BIA należy uwzględnić status refundacyjny poszczególnych preparatów). Dodatkowo biorąc pod uwagę, że duża część wiarygodnych danych klinicznych (zwłaszcza dotyczących efektywności klinicznej szczepionek) może dotyczyć wcześniej stosowanych trójwalentnych odpowiedników szczepionek, zawierających tylko jeden szczep B wirusa, należy dopuścić też taki komparator (TIV-SD) w przypadku badań bezpośrednio porównujących TIV-SD z równowalentną szczepionką wysokodawkową TIV-HD.

## 8 Dobór punktów końcowych

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

W analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych (EMA 2016, EMA 2017, FDA 2007). Zgodnie z podejściem zaaprobowanym przez organy rejestracyjne (EMA i FDA) w przypadku uwzględnienia szczepionek inaktywowanych ocenę immunogenności oraz skuteczności 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 anti-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 anti-HA obejmuje ocenę **średniej geometrycznej miana przeciwciał anti-HA** (ang. *geometric mean antibody titer* – GMT); **serokonwersji** (odsetka pacjentów z czterokrotnym wzrostem miana przeciwciał anti-HA lub zmianą z miana niewykrywalnego na miano przeciwciał  $\geq 40$ ) oraz **seroprotekcji** (odsetek chorych z ochronnym mianem przeciwciał anti-HA  $\geq 40$ ); oraz **stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał anti-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).

Ponadto w ocenie immunogenności należy oszacować istotność różnic między ocenianymi szczepionkami, w przypadku porównania szczepionej wysokodawkowej z dawką standardową antygenów należy wykonać analizę potwierdzającą wyższą skuteczność (immunogenność) (*superiority*).

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

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

**Efluelda**

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

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Efluelda w zapobieganiu zachorowania na grypę w ramach refundacji aptecznej. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

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

Tabela 26. 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 doryczące 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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepionki atenuowane, szczepionki wysokodawkowe, szczepionki rekombinowane</li> </ul>

Efluelda

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



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	(Influvac/Influvac Tetra, Vaxigrip/Vaxigrip Tetra lub inne dopuszczone do obrotu)	<ul style="list-style-type: none"> <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 walencja 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>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (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 ze równowalentną 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>

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

## 9.2 Analiza ekonomiczna

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

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

Efluelda

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

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

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

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej osób kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Efluelda. W oparciu o

zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia Efluelda. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

## 10 Załączniki

## 11 Opis komparatorów

### 11.1 Opis komparatora – Influvac Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Influvac Tetra z dnia 18.07.2023 r. (*ChPL Influvac Tetra 2023*).

Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – Influvac Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Viatri Healthcare Limited
		Damastown Industrial Park
		Mulhuddart Dublin 15
		DUBLIN Irlandia
Daty	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	24272
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 wrzesień 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 maj 2022 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	18.07.2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		szczepionka przeciw grypie

Efluelda

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

Kod ATC	J 07 BB 02
Dostępne preparaty	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania:</u></p> <p>Influvac Tetra daje aktywną odporność na cztery szczepy wirusa grypy: szczep A/(H1N1), szczep A/(H3N2) i dwa różne rodzaje wirusa grypy szczepu B (z linii Victoria i Yamagata). Influvac Tetra wytwarzany według tego samego procesu co trójwartentna szczepionka Influvac, indukuje swoiste przeciwciała przeciwko hemaglutyninie. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. Stężenie przeciwciał oznaczone w teście zahamowania hemaglutynacji (ang. HI, <i>hemagglutination-inhibition</i>) po szczepieniu inaktywowaną szczepionką przeciw grypie nie zostało skorelowane z ochroną przed zachorowaniem na grype, ale używa się go do pomiaru aktywności szczepionki. Odpowiedź immunologiczną osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne lub szczepy pokrewne szczepom wirusa zawartym w szczepionce jest różny, ale zazwyczaj wynosi od 6 do 12 miesięcy od chwili szczepienia.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Nie dotyczy.</p>
Wskazanie	Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Influvac Tetra jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy.
Dawkowanie i sposób podawania	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p><u>Dorośli:</u> 0,5 ml.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat: 0,5 ml.</li> <li>• Dzieci w wieku poniżej 9 lat, które nie były wcześniej szczepione sezonową szczepionką przeciw grypie: druga dawka 0,5 ml powinna zostać podana po przerwie trwającej przynajmniej 4 tygodnie.</li> <li>• Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Influvac Tetra.</li> </ul> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Szczepionkę należy podawać domięśniowo lub głęboko podskórnie. Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 35 miesięcy, lub mięsień naramienny u dzieci w wieku od 36 miesięcy i u dorosłych.</p> <p>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego: Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz rozdział 6.6 chPL.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL oraz na jakikolwiek składnik mogący występować w ilościach śladowych, taki jak pozostałości jaja kurzego (albumina jaja kurzego, białka kurze), formaldehyd, bromek cetylo-trimetyloamoniowy, polisorbit 80 lub gentamycynę.

<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> <p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p>U pacjentów z chorobą przebiegającą z gorączką lub ostrą infekcją szczepienie należy przełożyć.</p> <p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinien być zapewniony nadzór i odpowiednia pomoc, na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki.</p> <p>Szczepionki Influvac Tetra nie należy w żadnym wypadku podawać donaczyniowo.</p> <p>Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, ta szczepionka powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.</p> <p>Reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem mogą wystąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia. Szczepionka Influvac Tetra nie jest skuteczna wobec wszystkich istniejących szczepów wirusa grypy. Szczepionka Influvac Tetra jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana.</p> <p>Tak jak inne szczepionki, Influvac Tetra może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.</p> <p>Odpowiedź ze strony układu immunologicznego u pacjentów z wrodzoną lub nabytą immunosupresją może być niewystarczająca.</p> <p>Wpływ na wyniki badań serologicznych: patrz punkt 4.5 ChPL.</p> <p>Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, co oznacza, że jest „wolny od sodu”. Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) w dawce, co oznacza, że jest „wolny od potasu”.</p> <p>Influvac Tetra powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p>
--	--

### 11.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Produkt leczniczy Influvac Tetra jest finansowany ze środków publicznych, zgodnie z warunkami opisanymi w tabeli poniżej. Ustanowiony poziom odpłatności dla niniejszej technologii wynosi 50% lub 0% (MZ 30/08/2023).

Efluelda

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

Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum (szczepionka przeciw grypie (antygien powierzchniowy), inaktywowana)	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	247.0, Szczepionki przeciw grypie	40,61	42,64	51,40	51,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	25,70
<b>D 1. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)<sup>1</sup></b>										
<b>D 2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)<sup>2</sup></b>										
<b>E. Leki przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43b ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)<sup>3</sup></b>										
Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum (szczepionka przeciw grypie (antygien powierzchniowy), inaktywowana)	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce,	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	nd	nd	nd	nd	nd	nd	bezpłatnie	-

1 świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia;

Efluelda

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

- 
- 2 świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia;
  - 3 świadczeniobiorcom w okresie ciąży.

**Efluelda**

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



## 11.2 Opis komparatora – VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego VaxigripTetra z dnia 27.07.2023 r. (*ChPL VaxigripTetra 2023*).

Tabela 29. Opis komparatora – VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sanofi Pasteur 14 Espace Henry Vallée 69007 Lyon, Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	23540
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2016
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	27.07.2023 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Szczepionka przeciw grypie
	Kod ATC	J07BB02
	Dostępne preparaty	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>	
	<u>Mechanizm działania</u>	Szczepionka VaxigripTetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce. Szczepionka VaxigripTetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang.

Efluelda

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

	<p><i>hemagglutination-inhibition</i>- HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anty-HA <math>\geq 1:40</math> uznawane jako miana przeciwciał chroniące przed grypą stwierdzano do 50% osób badanych. Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO. Coroczne szczepienie szczepionką VaxigripTetra nie było oceniane. Jednakże w oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Nie dotyczy.</p> <p>Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia,</li> <li>- bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>W oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p><u>Dorośli</u>: jedna dawka 0,5 ml.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach.</li> <li>• Niemowlęta poniżej 6 miesięcy życia: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki VaxigripTetra (czynne uodpornienie) nie zostało określone. Brak dostępnych danych. Bierne uodpornienie: podanie jednej dawki 0,5 ml kobietom w ciąży może chronić niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy, jednak nie wszystkie z tych niemowląt będą chronione</li> </ul> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Szczepionkę podaje się jako wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne.</p> <p>Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, lub mięsień naramienny u dzieci od 36. miesiąca życia i u dorosłych.</p> <p><b>Przeciwwskazania</b></p> <p>Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w ilościach śladowych, taki jak pozostałość jaja (albumina jaja kurzego, białka kurze), neomycyna, formaldehyd i octoxynol-9.</p>

<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> <p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p>Szczepienie powinno być odroczone u pacjentów z chorobą przebiegającą z umiarkowaną lub wysoką gorączką, lub ostrą chorobą.</p> <p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.</p> <p>W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki VaxigripTetra donaczyniowo.</p> <p>Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, ta szczepionka powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.</p> <p>Omdlenie (zastabnięcie) może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.</p> <p>Szczepionka VaxigripTetra jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana. Tak jak inne szczepionki, VaxigripTetra może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.</p> <p>Bierne uodpornienie: nie wszystkie niemowlęta poniżej sześciu miesięcy życia, urodzone przez kobiety szczepione podczas ciąży, będą chronione</p> <p>U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.</p> <p><u>Szczepionka VaxigripTetra zawiera potas i sód</u></p> <p>Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) i sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu” i „wolną od sodu”.</p> <p>Zastosowanie szczepionki VaxigripTetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.</p>
--	---

### 11.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Produkt leczniczy VaxigripTetra jest finansowany ze środków publicznych, zgodnie z warunkami opisanymi w tabeli poniżej. Ustanowiony poziom odpłatności dla niniejszej technologii wynosi 50% lub 0% (MZ 30/08/2023).

Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom od-płatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	247.0, Szczepionki przeciw grypie	41,04	43,09	51,85	51,40	<1>Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce; <2>Profilaktyka grypy u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego); <3>Czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce	50%	26,15

Efluelda

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
D 1. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.) <sup>1</sup>										
D 2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.) <sup>2</sup>										
E. Leki przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43b ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) <sup>3</sup>										

Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1, dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	bezpłatnie	-
--	---	------------------------------	----	----	----	----	----	----	----	------------	---

1 świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia;

2 świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia;

3 świadczeniobiorcom w okresie ciąży.

### 11.3 Szczepionki refundowane w Polsce stosowane w zapobieganiu grypy

Tabela 31. Szczepionki refundowane w Polsce stosowane w zapobieganiu grypy (MZ 30/08/2023).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom od-płatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Czterowa- lentna szcze- pionka prze- ciw grypie (rozszczepiony wirion), inak- tywowana	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko- strzykawce, 1 dawka	1 amp.- strzyk. 0,5 ml z igłą	247.0, Szcze- pionki przeciw grypie	41,04	43,09	51,85	51,40	<1>Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce; <2>Profilaktyka grypy u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego); <3>Czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce	50%	26,15

Efluelda

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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa)	Fluenz Tetra, aerozol do nosa, zawieszina, 1 dawka	1 aplikator 0,2 ml	247.1, Szczepionki przeciw grypie- postać donosowa	77,76	81,65	94,23	94,23	<1>Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia; <2>Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od ukończonego 60 miesiąca życia do ukończonego 18 roku życia	50%	47,12
Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum (szczepionka przeciw grypie (antigen powierzchniowy), inaktywowana)	Influvac Tetra, zawieszina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	247.0, Szczepionki przeciw grypie	40,61	42,64	51,40	51,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	25,70

**Efluelda**

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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>D 1. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)<sup>1</sup></b>										
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1, dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	nd	nd	nd	nd	nd	nd	bezpłatnie	-
Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigenis praeparatum (szczepionka przeciw grypie (antygenu powierzchniowy), inaktywowana)	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce,	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	nd	nd	nd	nd	nd	nd	bezpłatnie	-
Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa)	Fluenz Tetra, aerozol do nosa, zawiesina, 1 dawka	1 aplikator 0,2 ml	nd	nd	nd	nd	nd	nd	bezpłatnie	-
<b>D 2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)<sup>2</sup></b>										
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	nd	nd	nd	nd	nd	nd	bezpłatnie	-

**Efluelda**

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



Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
wirion), inaktywowana	strzykawce, 1, dawka									
Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum (szczepionka przeciw grypie (antygenu powierzchniowy), inaktywowana)	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce,	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	nd	nd	nd	nd	nd	nd	bezpłatnie	-
<b>E. Leki przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43b ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)<sup>3</sup></b>										
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1, dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	nd	nd	nd	nd	nd	nd	bezpłatnie	-
Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum (szczepionka przeciw grypie (antygenu)	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce,	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	nd	nd	nd	nd	nd	nd	bezpłatnie	-

**Efluelda**

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

powierzchniowy), inaktywowana)

- 1 świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia;
- 2 świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia;
- 3 świadczeniobiorcom w okresie ciąży.

**Efluelda**

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

## 11.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 ( <i>ICD-10 2019</i> ).....	15
Tabela 2. Różnice pomiędzy trzema wirusami grypy wywołującymi zakażenia u ludzi ( <i>KLR 2019</i> ).....	17
Tabela 3. Metody identyfikacji wirusa i czas oczekiwania na wyniki ( <i>Kuchar 2022</i> ).....	20
Tabela 4. Istotne w diagnostyce i postępowaniu różnice pomiędzy grypą a "przeziębieniem" ( <i>KLR 2019</i> ).....	20
Tabela 5. Powikłania grypy i możliwe konsekwencje zdrowotne ( <i>KLR 2019</i> ). ....	22
Tabela 6. Częstość występowania wybranych powikłań grypy ( <i>Ściubisz 2016</i> ). ....	23
Tabela 7. Definicja przypadku grypy stosowana na potrzeby nadzoru epidemiologicznego ( <i>NIZP-PZH 2020</i> ).....	27
Tabela 8. Porównanie liczby zachorowań, hospitalizacji i zgonów z powodu grypy i podejrzeń zachorowań na grypę ( <i>OPZG 2023</i> )*. ....	28
Tabela 9. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę z podziałem na grupy wiekowe w sezonie 2022/2023 ( <i>OPZG 2023</i> )*.....	29
Tabela 10. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 000 ludności w latach 2010-2021 ( <i>Wojtyniak 2022</i> ).....	30
Tabela 11. Liczba potwierdzonych zgonów z powodu grypy w czasie ostatnich sezonów grypowych w Polsce ( <i>NIZP-PZH 2023</i> ). ....	30
Tabela 12. Szacunkowe liczby dawek szczepionek przeciw grypie sprzedanych na rynku polskim w sezonach 2017/2018 – 2022/2023 ( <i>OPZG 2023</i> ). ....	31
Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J09, J10, J11 ( <i>ZUS 2023</i> ). ....	32
Tabela 14. Grupy osób, którym zalecane jest szczepienie przeciw grypie według Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023 r. ( <i>PSO 2023</i> ). ....	34
Tabela 15. Szczepionki przeciwko grypie. ....	35
Tabela 16. Niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu przeciw grypie ( <i>Kuchar 2022, KLR 2019</i> ). ....	36
Tabela 17. Przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie ( <i>KLR 2019</i> ).....	37
Tabela 18. Przeciwwskazania do stosowania inaktywowanych i żywych atenuowanych szczepionek przeciwko grypie ( <i>KLR 2019</i> ).....	38
Tabela 19. Poziom wyszczepialności poszczególnych grup wiekowych w sezonach grypowych od sezonu 2019/2020 do 2022/2023 (dane na dzień 15.04.2023) ( <i>OPZG 2023</i> ). ....	41
Tabela 20. Szczepionki przeciw grypie refundowane w Polsce.....	42
Tabela 21. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce (opracowanie własne i <i>Ernst &amp; Young 2013, MZ 2008</i> ). ....	45
Tabela 22. Tabela 23. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych. ....	51
Tabela 24. Opis ocenianej interwencji – Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie). ....	76
Tabela 25. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Efluelda. ....	81
Tabela 26. Kryteria PICOS.....	88

---

Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – Inluvac Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana).....	92
Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora. ....	95
Tabela 29. Opis komparatora – VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana)....	97
Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora. ....	100
Tabela 31. Szczepionki refundowane w Polsce stosowane w zapobieganiu grypy (MZ 30/08/2023).....	102

## Spis Wykresów

Wykres 1. Zapadalność/100 tysięcy ludności na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2016-2022 (NIZP-PZH 2023). .....	29
Wykres 2. Poziom wyszczepialności przeciw grypie populacji polskiej w poszczególnych sezonach grypowych od sezonu 2013/2014 do 2022/2023 (dane na dzień 15.04.2023) (OPZG 2023). .....	40

## Piśmiennictwo

- AAN 2019** Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, Holler-Managan Y, Kachuck NJ, Jeffery D, Beilman M, Gronseth G, Michelson D, Lee E, Cox J, Getchius T, Sejvar J, Narayanaswami P. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2019; 93(13):584-594.
- 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, 2023-2024 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2023;72, No.2. Dostępne online pod adresem: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/pdfs/rr7202a1-H.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- Andrew 2021** Andrew MK, MacDonald S, Godin J, McElhaney JE, LeBlanc J, Hatchette TF, Bowie W, Katz K, McGeer A, Semret M, McNeil SA. Persistent Functional Decline Following Hospitalization with Influenza or Acute Respiratory Illness. *J Am Geriatr Soc.* 2021 Mar;69(3):696-703.
- Antczak 2022** Antczak A., Nitsch-Osuch A., Balcerzak M., „Coalition Shaping the Vaccination Landscape”
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Schemat PPZ. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/programy-polityki-zdrowotnej/schemat-ppz/> Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- AOTMiT Influvac Tetra 2023** Wniosek o objęciu refundacją leku Influvac Tetra (szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.7.2023. Data ukończenia: 14 kwietnia 2023 r.
- ATAGI 2022** ATAGI recommendation for using high-dose influenza vaccine versus standard-dose influenza vaccine in adults aged  $\geq 65$  years. Dostępne online pod adresem: [https://ncirs.org.au/sites/default/files/2022-05/HD%20vs%20sIV%20Recommendations%20\\_March%202022\\_final.pdf](https://ncirs.org.au/sites/default/files/2022-05/HD%20vs%20sIV%20Recommendations%20_March%202022_final.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- ATAGI 2022a** ATAGI recommendation for using high-dose influenza vaccine versus adjuvanted influenza vaccine in adults aged  $\geq 65$  years. Dostępne online pod adresem: [https://ncirs.org.au/sites/default/files/2022-05/HD%20vs%20aIV%20recommendation\\_March%202022\\_final.pdf](https://ncirs.org.au/sites/default/files/2022-05/HD%20vs%20aIV%20recommendation_March%202022_final.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- ATAGI/ NHMRC** The Australian Immunisation Handbook. Influenza (flu). Dostępne online pod adresem: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/influenza-flu>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.

- Basha 2011** Basha S, Hazenfeld S, Brady RC, Subbramanian RA. Comparison of antibody and T-cell responses elicited by licensed inactivated- and live-attenuated influenza vaccines against H3N2 hemagglutinin. *Hum Immunol.* 2011;72:463–469.
- Bekkat-Berkani 2016** Bekkat-Berkani R, Ray R, Jain VK, Chandrasekaran V, Innis BL. Evidence update: GlaxoSmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(2):201-14.
- Belshe 2000** Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, Treanor J, Zangwill K, Hayden FG, Bernstein DI, Kotloff K, King J, Piedra PA, Block SL, Yan L, Wolff M. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis.* 2000;181:1133–1137.
- Beyer 2004** Beyer WE, Palache AM, Lüchters G, Nauta J, Osterhaus AD. Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? *Virus Res.* 2004;103(1-2):125-32.
- Black 2011** Black S, Nicolay U, Vesikari T, Knuf M, Del Giudice G, Della Cioppa G, Tsai T, Clemens R, Rappuoli R. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:1081–1085.
- Bugarini 2010** Bugarini R, Casula D, Groth N, Lattanzi M, Holmes S, Podda A. Associations of the correlates of protection and implication on the statistical power for demonstrating non-inferiority: application of a re-sampling method on a large phase III influenza vaccine clinical trial. *Vaccine.* 2010;28(46):7401-6.
- CAG 2021** Jones JL, Tse F, Carroll MW, deBruyn JC, McNeil SA, Pham-Huy A, Seow CH, Barrett LL, Bessissow T, Carman N, Melmed GY, Vanderkooi OG, Marshall JK, Benchimol EI. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 2: Inactivated Vaccines. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2021 Jul 29;4(4):e72-e91.
- CDC 2023** CDC. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023–24 Influenza Season. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports / Vol. 72 / No. 2 August 25, 2023.* Dostępne online pod adresem: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/pdfs/rr7202a1-H.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- CDC 2023** CDC. High-Dose Flu Vaccine. Dostępne online pod adresem: [https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa\\_fluzone.htm](https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_fluzone.htm)  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- 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.
- ChPL Influvac Tetra 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Influvac Tetra. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- ChPL VaxigripTetra 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>



Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.

- Czaja 2019** Czaja CA, Miller L, Alden N, Wald HL, Cummings CN, Rolfes MA, Anderson EJ, Bennett NM, Billing LM, Chai SJ, Eckel S, Mansmann R, McMahon M, Monroe ML, Muse A, Risk I, Schaffner W, Thomas AR, Yousey-Hindes K, Garg S, Herlihy RK. Age-Related Differences in Hospitalization Rates, Clinical Presentation, and Outcomes Among Older Adults Hospitalized With Influenza-U.S. Influenza Hospitalization Surveillance Network (FluSurv-NET). *Open Forum Infect Dis.* 2019 Jul 1;6(7):ofz225.
- Demicheli 2018** Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2(2):CD004876.
- Demicheli 2018a** Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1
- Demicheli 2018a** Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1
- ECDC 2020** ECDC. Technical report. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Stockholm, October 2020. Dostępny on-line pod: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-vaccines-systematic-review-efficacy.pdf>
- Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- ECDC 2023** ECDC. Factsheet about seasonal influenza. Page last updated 12 Apr 2022. Dostępny on-line pod: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>
- Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- 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: 16.10.2023 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: 16.10.2023 r.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on Influenza vaccines – Quality module. EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1 20 July 2017. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1_en.pdf)
- Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- EMN 2021** Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, San-Miguel J, Cavo M, Pawlyn C, Zweegman S, Facon T, Driessen C, Hajek R, Dimopoulos MA, Gay F, Avet-Loiseau H, Terpos E, Zojer N, Mohty M, Mateos MV, Einsele H, Delforge M, Caers J, Weisel K, Jackson G, Garderet L, Engelhardt

M, van de Donk N, Leleu X, Goldschmidt H, Beksac M, Nijhof I, Abildgaard N, Bringhen S, Sonneveld P. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2021; 35(1):31-44

- Ernst & Young 2013** Ernst & Young. Grypa i jej koszty. Wstępne studium w projekcie dotyczącym wypracowania rozwiązania na poziomie narodowym umożliwiającego istotne zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie sezonowej w Polsce.  
Dostępne on-line pod adresem: [http://opzg.cn-panel.pl/resources/artykuly/o\\_programie/dokumenty\\_programowe/Raport\\_I\\_EY\\_Grypa\\_i\\_jej\\_koszty.pdf](http://opzg.cn-panel.pl/resources/artykuly/o_programie/dokumenty_programowe/Raport_I_EY_Grypa_i_jej_koszty.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- ESC 2019** Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych.  
Dostępne online pod adresem: [https://ptkardio.pl/wytyczne/35-wytyczne\\_esc\\_dotyczące\\_rozpoznawania\\_i\\_leczenia\\_przewlekłych\\_zespołow\\_wieńcowych](https://ptkardio.pl/wytyczne/35-wytyczne_esc_dotyczące_rozpoznawania_i_leczenia_przewlekłych_zespołow_wieńcowych)  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- ESGICH 2018** Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, Fernández-Ruiz M, Torre-Cisneros J. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 Suppl 2:S10-S20
- EULAR 2019** Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1):39-52
- 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: 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: 16.10.2023 r.
- Forrest 2008** Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rappaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:1042–1053.
- FR 2022** Société de Pathologie Infectieuse de Langue française (SPILF). Société Française de Microbiologie, groupe grippe (SFM). Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG). Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). Société Française de Cardiologie (SFC). Société Francophone du Diabète (SFD). Collège de la Médecine Générale (CMG). Société Française de Pédiatrie (SFP). Société Francophone des Sciences Pharmaceutiques

Officinales (SFSP). Société Française de neurologie (SFN). Société Française de Santé Publique (SFSP). Société Francophone de Néphrologie, Dialyse, Transplantation (SFNDT). Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA). Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP). Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Fédération Française des Associations de Médecins Coordonnateurs en EHPAD (FFAMCO). Association nationale des médecins coordonnateurs et du secteur médico-social (MCOOR). Académie des Sciences Infirmières (ASI). Collège Infirmier Français (CIF). Collège National des Sages-femmes de France (CNSF). Mardi 22 novembre 2022. COMMUNIQUÉ INTER STRUCTURES. Vaccinons maintenant contre la grippe et la COVID-19 !

Dostępne on-line pod adresem: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2022/11/2022\\_Communique%CC%81-grippe\\_socie%CC%81te%CC%81s-savantes\\_VF-1.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2022/11/2022_Communique%CC%81-grippe_socie%CC%81te%CC%81s-savantes_VF-1.pdf)

Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.

**Fragaszy 2018**

Fragaszy EB, Warren-Gash C, White PJ, Zambon M, Edmunds WJ, Nguyen-Van-Tam JS, Hayward AC; Flu Watch Group. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: Results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(1):171-182.

**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: 16.10.2023 r.

**GINA 2023**

2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention.

Dostępne on-line pod adresem: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf)

Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.

**Green Book 2022**

Green Book. Chapter 19: Influenza. 16 September 2022.

Dostępne on-line pod adresem: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1107978/Influenza-green-book-chapter19-16September22.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1107978/Influenza-green-book-chapter19-16September22.pdf)

Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.

**GUS 2023**

Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia 2022 r.

<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-grudnia,6,34.html>

**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).

**ICD-10 2019**

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób I Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016.

Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>

Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.

- ICD-11 2023** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 01/2023). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- Iuliano 2017** Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH; Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018
- JCVI 2023** Advice on influenza vaccines for 2024/25. Prepared by the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) Scientific Secretariat.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njplimfo0>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- KLR 2019** Makowiec-Dyrda M, Tomasiak T, Windak A, Kochan P, Drzewiecki A, Garlicki A, Lukas W, Horst-Sikorska W, Buczkowski K, Chlabicz S., Jankowska-Zduńczyk A, Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce (2019).
- Kowalik 2021** Samel-Kowalik P., Jankowski M., Lisiecka-Biełanowicz M., „Factors Associated with Attitudes towards Seasonal Influenza Vaccination in Poland: A Nationwide Cross-Sectional Survey in 2020”
- Kuchar 2013** Kuchar E. Kokonowa strategia szczepień – sposób na ochronę najmłodszych dzieci przed chorobami zakaźnymi. *Medycyna Praktyczna*, 3/2013, s. 33–41.
- Kuchar 2022** Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, Sawiec P. D1. Wybrane Choroby wirusowe. Grypa. W: *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2022*.
- Lafond 2013** Lafond KE, Englund JA, Tam JS, Bresee JS. Overview of Influenza Vaccines in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2(4):368-78.
- Lafond 2021** Lafond KE, Porter RM, Whaley MJ, Suizan Z, Ran Z, Aleem MA, Thapa B, Sar B, Proschle VS, Peng Z, Feng L, Coulibaly D, Nkwembe E, Olmedo A, Ampofo W, Saha S, Chadha M, Mangiri A, Setiawaty V, Ali SS, Chaves SS, Otorbaeva D, Keosavanh O, Saleh M, Ho A, Alexander B, Oumzil H, Baral KP, Huang QS, Adebayo AA, Al-Abaidani I, von Horoch M, Cohen C, Tempia S, Mmbaga V, Chittaganpitch M, Casal M, Dang DA, Couto P, Nair H, Bresee JS, Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Nuorti JP, Widdowson MA; Global Respiratory Hospitalizations–Influenza Proportion Positive (GRIPP) Working Group. Global burden of influenza-associated lower respiratory tract infections and hospitalizations among adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021 Mar 1;18(3):e1003550.
- Lemaitre 2022** Lemaitre M, Fouad F, Carrat F, Crépey P, Gaillat J, Gavazzi G, Launay O, Mosnier A, Levant MC, Uhart M. Estimating the burden of influenza-related and associated hospitalizations and deaths in France: An eight-season data study, 2010-2018. *Influenza Other Respir Vi-ruses*. 2022 Jul;16(4):717-725.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- 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
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
- 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2008** Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. *Dz.U.* 2008 nr 234 poz. 1570  
Dostępne online pod adresem: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20082341570> Data ostatniego dostępu: 13.02.2019
- MZ 30/08/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
- NACI 2018** An Advisory Committee Review National Advisory Committee on Immunization (NACI) Literature Review Update on the Efficacy and Effectiveness of High-Dose (Fluzone® High-

- Dose) and MF59-Adjuvanted (Fluad®) Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Adults 65 Years of Age and Older. Dostępne online pod adresem: [https://publications.gc.ca/collections/collection\\_2018/aspc-phac/HP40-210-2018-eng.pdf](https://publications.gc.ca/collections/collection_2018/aspc-phac/HP40-210-2018-eng.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- 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: 16.10.2023 r.
- NIPH 2023** Norwegian Institute of Public Health. Vaccine recommendations for influenza season 2022-2023. Updated 28.09.2022  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fhi.no/en/id/influenza/influenza-vaccine/about-seasonal-influenza-vaccine/>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- NIZP-PZH 2020** Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH, „Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego”, luty 2020.  
Dostępny on-line pod adresem: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def\\_PL2\\_6b.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_6b.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- NIZP-PZH 2023** Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH, „Meldunki o zachorowaniach na grypę w Polsce”, lata 2015–2023  
Dostępny on-line pod adresem: <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- NKF 2020** Krueger KM, Ison MG, Ghossein C. Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation. Am J Kidney Dis 2020; 75(3):417-425
- Nweze 2022** Nweze K, Hart-Pinto A, Philip L, Mortimer K, Whitehead KA, Shokrollahi K. Recommendations for Influenza Vaccination in Burns Patients Based on a Systematic Review of the Evidence. J Burn Care Res 2022; 43(1):98-103
- OPZG 2023** Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy 2022/2023. Raport grypowy sezon 2022/23 8-15.04.2023.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://opzg.opzci.pl/wp-content/uploads/2023/04/Raport-grypowy\\_sezon-2022-23-8-15.04.2023-1.pdf](https://opzg.opzci.pl/wp-content/uploads/2023/04/Raport-grypowy_sezon-2022-23-8-15.04.2023-1.pdf)  
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: 16.10.2023 r.

- PTMR 2019** Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Jackowska T, Kuchar E, Sybilski A. (2019) ReCOMmendations for the treatment of INFLUENZA in children for Primary care physiciAnS – COMPAS INFLUENZA. *fmpcr* 2019; 21(2):189–198.
- PTMR/PTW/OPZ W 2020** Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Mamcarz A, Sybilski A, Wetnicki 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.
- Riva 2021** Riva A, Barcella V, Benatti SV, Capobianco M, Capra R, Cinque P, Comi G, Fasolo MM, Franzetti F, Galli M, Gerevini S, Meroni L, Orighi M, Prosperini L, Puoti M, Scarpazza C, Tortorella C, Zaffaroni M, Moiola L. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: A Delphi consensus statement. *Mult Scler* 2021; 27(3):347-359
- Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa 2022** Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa Í, Carreira PE, Brito García N, Díaz Del Campo Fontecha P, Pego Reigosa JM, Gómez Puerta JA, Ortega-Castro R, Tejera Segura B, Aguado García JM, Torre-Cisneros J, Valencia-Martín JL, Pereda CA, Nishishinya-Aquino MB, Otón Sánchez MT, Silva Fernández L, Maese Manzano J, Chamizo Carmona E, Correyero Plaza M. Recommendations for prevention of infection in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2022; 18(6):317-330
- SFGG 2022** VACCIN ANTIGRIPPAL EFLUELDA: FOIRE AUX QUESTIONS 2021-2022. 11 FÉVRIER 2021. Dostępne on-line pod adresem: <https://sfgg.org/media/2021/02/Elfuelda.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.
- Siddiqui 2010** Siddiqui MR, Edmunds WJ. Cost-effectiveness of antiviral stockpiling and near-patient testing for potential influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2008 Feb;14(2):267-74.
- SIR/SIMTI 2020** Guerrini G, Franzetti F, Giacomelli R, Meroni L, Riva A, Scirè CA, Scirò R, Tavio M, Agostinone A, Airò P, Atzeni F, Bartalesi F, Bazzichi L, Berardicurti O, Cassola G, Castagna A, Castelli F, Cattelan A, Citrinetti G, Cristini F, De Rosa F, Fracassi E, Galloway J, La Paglia GMC, Moiola MC, Ripamonti D, Saracino A, Tani C, Tascini C, Tieghi T, Tinelli M, Zabotti A, Sarzi-Puttini P, Galli M. Italian recommendations for influenza and pneumococcal vaccination in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38(2):245-256
- STIKO 2020** Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommision (STIKO) für die Aktualisierung der Influenza-Impfempfehlung für Personen im Alter von ≥ 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: 16.10.2023 r.
- STIKO 2020a** Mohme S, Schmalzing M, Müller CSL, Vogt T, Goebeler M, Stoevesandt J. Immunizations in immunocompromised patients: a guide for dermatologists. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18(7):699-723
- 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: 16.10.2023 r.

**Treanor 1999**

Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, Belshe R, Newman F, Iacuzio D, Wittes J, Bryant M. Evaluation of trivalent, live, coldadapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine*. 1999;18:899–906.

**WHO 2022**

World Health Organisation. Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022. No 19, 2022, 97, 185–208.

**WHO 2023**

WHO. Influenza (Seasonal). 12 January 2023.

Dostępne on-line pod adresem: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.

**Wojtyniak 2022**

Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2022. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy. Warszawa 2022.

**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.

**Zieliński 2019**

Zieliński A., Czarkowski M., Choroby zakaźne w Polsce w 2019 roku.

**Zieliński 2020**

Zieliński A., Czarkowski M., Sadkowska-Todys M., Choroby zakaźne w Polsce w 2020 roku.

**Zieliński 2020**

Zieliński A., Czarkowski M., Sadkowska-Todys M., Choroby zakaźne w Polsce w 2020 roku.

**ZUS 2023**

Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.

Dostępne on-line pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>

Data ostatniego dostępu: 16.10.2023 r.